

**Über
Pyrazolyl-lithium-Verbindungen**

Maria Elisabeth Schön

Über Pyrazolyl-lithium-Verbindungen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München



vorgelegt

von

Maria Elisabeth Schön

aus

Prag/ČSR

Januar 1959

Berichterstatter: 1. Prof. Dr. R. Hüttel
2. Prof. Dr. R. Huisgen

Tag der mündlichen Prüfung: 25. FEB. 1950

Meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit gewidmet

Vorliegende Arbeit wurde im Institut für organische Chemie der Universität München in der Zeit von November 1956 bis September 1958 ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. Rudolf Hüttel

möchte ich von ganzem Herzen danken für die mir gewährte Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit und für sein wohlwollendes Entgegenkommen.

Herrn Prof. Dr. Rolf Huisgen

bin ich für das Interesse, das er meinem Studium und meiner Arbeit entgegenbrachte, zu grossem Dank verpflichtet.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen lieben Kollegen im Privatlabor Prof. Hüttel, die mir durch ihre freundliche Hilfsbereitschaft meine Arbeit erleichterten.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Metallierung mit organischen Lithiumverbindungen	2
Halogen-Metallaustausch	3
Addition lithiumorganischer Verbindungen	4
Umsetzungen lithiumorganischer Verbindungen	6
 Versuchsergebnisse	
Umsetzungen mit Pyrazol	7
Umsetzungen mit 1-Alkyl- und 1-Arylpyrazolen	8
Umsetzungen mit 1,5-Dimethyl- und 1,3,5-Trimethylpyrazol . .	9
Umsetzungen mit 1-Methyl-4-brompyrazol	11
Umsetzungen mit 4-Brompyrazol	13
Umsetzungen mit 3,4-Dibrom- und 3,4,5-Tribrompyrazol	13
Umsetzungen mit 1,5-Dimethyl-4-brompyrazol und 1,3,5-Trimethyl-4-brompyrazol	15
Zusammenfassung	16 a
 Beschreibung der Versuche	
Darstellung der Ausgangsmaterialien	17
Darstellung lithiumorganischer Verbindungen	22
I. Umsetzung von Pyrazol	23
II. Umsetzungen von 1-Methylpyrazol	25
III. Umsetzungen von 1-Phenylpyrazol	30
IV. Umsetzungen von 1-Benzylpyrazol	30
V. Umsetzungen von 1,5-Dimethylpyrazol	32
VI. Umsetzungen von 1,3,5-Trimethylpyrazol	34
VII. Umsetzungen von 1-Methyl-4-brompyrazol	35
VIII. Umsetzungen von 4-Brompyrazol	38
IX. Umsetzungen von 3,4-Dibrompyrazol	41
X. Umsetzungen von 3,4,5-Tribrompyrazol	42
XI. Umsetzungen von 1,5-Dimethyl-4-brompyrazol	43
XII. Umsetzungen von 1,3,5-Trimethyl-4-brompyrazol	44
 Anhang	
UV-Spektren der Pyrazol-carbonsäuren	
Literaturverzeichnis	47

Einleitung

Die elektrophilen Substitutionsreaktionen am Pyrazol sind schon seit langem intensiv bearbeitet worden. Über die Bromierung von Pyrazol zu 4-Brompyrazol-hydrobromid berichteten E. Buchner und M. Fritsch bereits 1893. Es gelang auch mehrere Bromatome einzuführen, wobei das 3. 4. 5-Tribrompyrazol entstand.

Kurz nach der Entdeckung des fünfgliedrigen Heterocyclus durch E. Buchner und L. Balbiano wurde die Einwirkung von Nitriersäure auf diesen neuen Körper untersucht; man isolierte das 4-Nitropyrazol ¹⁾. Auch die Sulfonierung ^{2, 4 3)} und Vilsmeier-Reaktion ³⁾, sowie die Chlor- und Oxymethylierung ^{4, 5)} greifen, unter Umständen erst nach Absättigung der reaktiven Imino-Gruppe, am Kohlenstoffatom 4 des Ringes an.

Eine wichtige Umsetzungsmöglichkeit ist bisher an Pyrazolen noch nicht untersucht worden, nämlich die über die metallorganischen Derivate. Bekanntlich haben derartige Verfahren schon frühzeitig in die Pyrrolchemie Eingang gefunden und dort zu wichtigen Ergebnissen geführt ⁶⁾. Im Gegensatz zu den Pyrrolen reagieren die Pyrazole, wie wir gefunden haben, nicht mit Grignardverbindungen. Dagegen tritt mit lithiumorganischen Verbindungen eine Umsetzung ein. Der Untersuchung dieser Reaktion ist die vorliegende Arbeit gewidmet.

Wie K. Ziegler 1930 zeigen konnte, führt die Behandlung von halogenierten Kohlenwasserstoffen mit metallischem Lithium zu Alkyl- bzw. Aryllithiumverbindungen, nicht wie befürchtet, zu Kohlenwasserstoffen entsprechend den Synthesen von Wurtz und Fittig. So erfolgt die Darstellung von Phenyl- oder n-Butyllithium durch Umsetzung von Brombenzol bzw. n-Butylbromid mit Lithium in Äther ⁷⁾.



Die systematische Erforschung dieser neuen Verbindungsklasse ist somit erst in den letzten drei Jahrzehnten durchgeführt worden ^{8, 1 3)}.

Die lithiumorganischen Verbindungen sind wie die Grignardsubstanzen vielfältiger Reaktionen fähig und ebenso wie diese meist in Äther löslich und gut haltbar. Ihre Reaktionsfähigkeit ist im Vergleich zu denen des Magnesiums gesteigert.

Die wichtigsten Reaktionsmöglichkeiten dieser Verbindungsklasse können in drei Hauptgruppen eingeteilt werden:

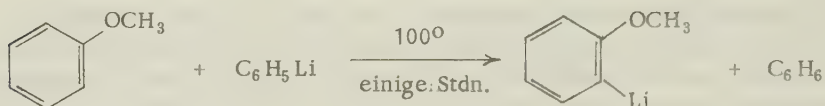
1. Austausch von Wasserstoff gegen Metall
2. Austausch von Halogen gegen Metall
3. Additionsreaktionen.

Zu 1.: Alkyl- oder Aryllithium vermögen den am Kohlenstoff gebundenen Wasserstoff zu metallieren, wenn die Bindung ausreichend acidifiziert ist. Wie zu erwarten, übersteigt die metallierende Wirkung die des Zerewitinoff-Reagens.

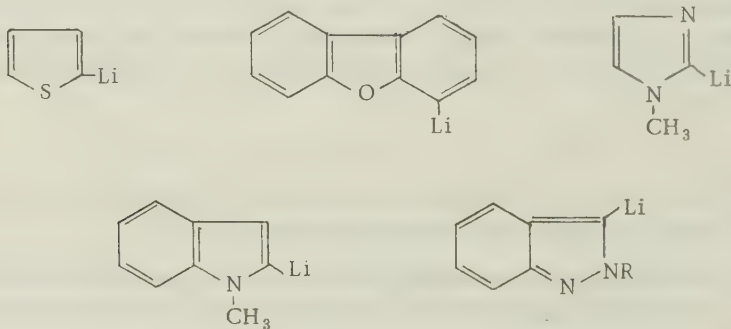


Die Austauschgeschwindigkeit ist auch von dem verwendeten Lösungsmittel abhängig. So verlaufen Metallierungen in polaren Lösungsmitteln, z. B. Äther, rascher als in Benzol oder Cyclohexan ³²⁾.

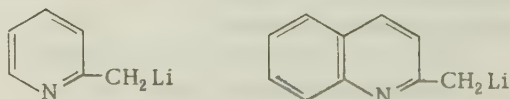
Auch bei aromatischen Verbindungen kann es unter bestimmten Voraussetzungen (Nachbarschaft einer Ätherbindung) zum Ersatz von Wasserstoff kommen, z. B. bei Phenol- und Thiophenoläthern ¹⁴⁾:



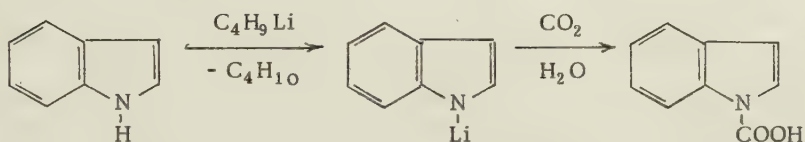
Die analoge Reaktion findet man bei den Heterocyclen, die Schwefel, Sauerstoff oder Stickstoff enthalten, wie Thiophen ¹⁶⁾, Dibenzofuran ¹³⁾, N-Methylimidazol ¹⁷⁾, N-Methylindol ¹⁸⁾ und 2-Alkylindazol ¹⁹⁾ usw.. Hier ist im allgemeinen die zum Heteroatom α -ständige CH-Bindung die reaktionsfähigste:



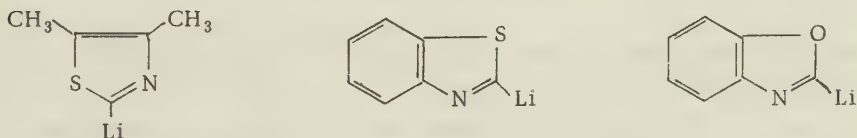
Auf dieselbe Weise können zum Heteroatom α -ständige Methylgruppen metalliert werden ¹⁵⁾:



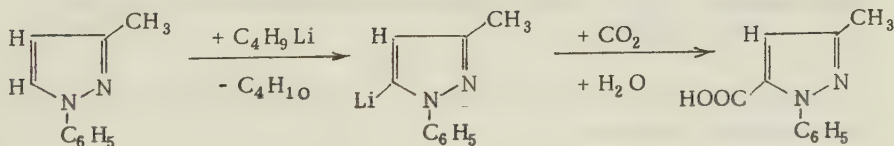
D. A. Shirley ¹⁸⁾ erhält am unsubstituierten Indol durch Einwirkung von n-Butyllithium und nachfolgende Carboxylierung die N-Indolcarbonsäure, ein Zeichen, dass die Metallierung am Stickstoff stattfindet.



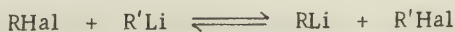
Interessant ist auch die Reaktion von 4,5-Dimethyl-thiazol ²⁰⁾ mit Phenyllithium. Die Metallierung von Benzothiazol ist mit Butyl- und Phenyllithium möglich ²¹⁾, während das sauerstoffanaloge Benzoxazol nur mit Phenyllithium reagiert ²²⁾.



In der Pyrazolreihe ist bisher nur die Umsetzung von 1-Phenyl-3-methylpyrazol beschrieben worden ²³⁾. Auch hier findet eine Metallierung, und zwar in 5-Stellung statt.



Zu 2.: Alkyl- und Aryllithium können ihren Metallrest nicht nur gegen beweglichen Wasserstoff sondern auch gegen Halogen austauschen ²⁴⁾:

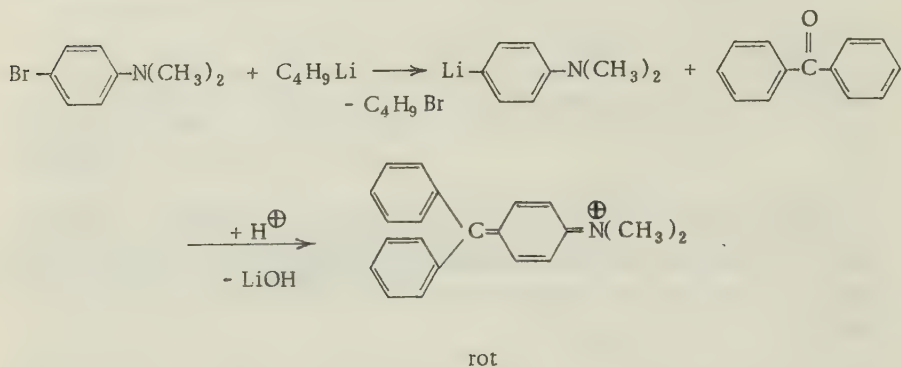


Dies ist z. B. der Fall beim o-Bromanisol ²⁵⁾:



Beim p-Bromanisol erhält man dagegen mit Phenyllithium und Butyllithium p-Brom-o-lithiumanisol ²⁶⁾.

Eine interessante Farbreaktion dient zum Nachweis von Alkylolithium ²⁷⁾:



Diese Reaktion findet mit Phenyllithium, Methyllithium und organischen Magnesiumverbindungen nicht statt.

Beim Pyridin kann man in allen drei isomeren Bromderivaten mit n-Butyllithium den Halogen-Metall-Austausch durchführen ^{28, 29, 30)}.

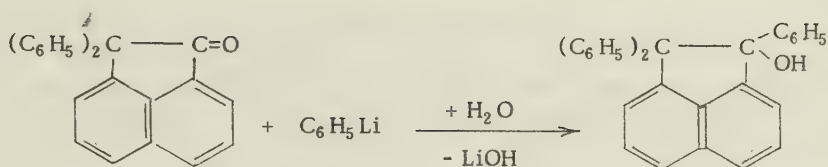
Das gleiche Verhalten zeigen auch 3-Bromchinolin und 2-Jodchinolin mit n-Butyllithium ³¹⁾. Voraussetzung ist immer niedrige Reaktionstemperatur und kurze Reaktionszeit. Bei höheren Temperaturen treten Folgereaktionen in den Vordergrund bzw. es kommt zur Addition der lithiumorganischen Verbindung an die Azomethin-Bindung.

Zu 3.: Die Addition von lithiumorganischen Derivaten kann z. B. bei folgenden Verbindungstypen stattfinden:

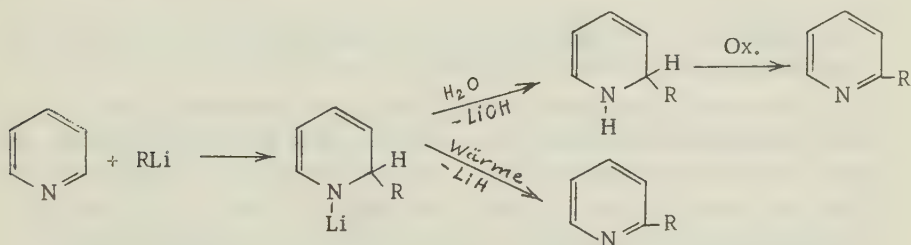
- a) an CC-Doppelbindungen
- b) an CO-Gruppen
- c) an CN-Doppelbindungen.

Zu a): Als Beispiel sei die Anlagerung von Butyllithium an Butadien ³²⁾ erwähnt, die als 1, 2- oder 1, 4-Addition erfolgen kann.

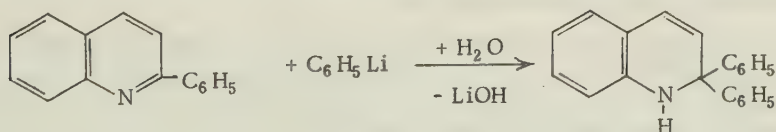
Zu b): Die Behandlung von Benzophenon mit Phenyllithium führt zum Triphenylcarbinol. Wichtig ist dieser Reaktionstyp bei sterisch gehinderten Carbonylgruppen, die sich der Reaktion mit Grignardverbindungen häufig verschliessen ³³⁾:



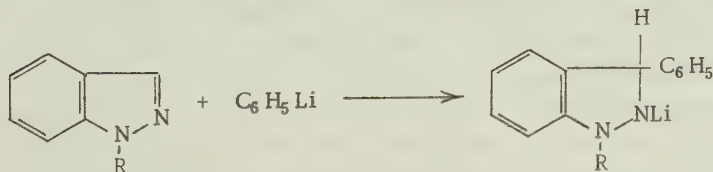
Zu c): Bei der Reaktion der Lithiumderivate mit ungesättigten stickstoffhaltigen Verbindungen finden wir eine gesteigerte Additionsfreudigkeit, verglichen mit dem Verhalten der Magnesiumderivate. Pyridin, Chinolin, Isochinolin und Acridin lagern Aryl- oder Alkyl lithium schon bei gewöhnlicher Temperatur in lebhafter Reaktion an ¹⁵⁾.



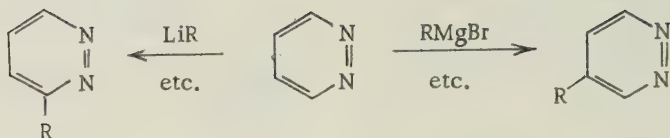
Noch leichter verläuft die Addition beim Chinolin; hier ist 2-Phenylchinolin sogar imstande, eine zweite Phenylgruppe in der 2-Stellung aufzunehmen ³⁴⁾:



F. Wimmer beobachtete beim 1-Arylindazol ebenfalls eine Anlagerung an die CN-Doppelbindung ¹⁹⁾ mit anschließender Ringöffnung.



Eine unterschiedliche Reaktionsweise von Grignard- und lithiumorganischen Verbindungen beschreibt R. L. Letsinger ³⁵⁾ am Beispiel des Pyridazins.



Umsetzungen lithiumorganischer Verbindungen

Da die lithiumorganischen Verbindungen in den wenigsten Fällen isoliert werden können, muss man Reaktionen mit ihnen durchführen, um die Stelle, an der das Metall eingetreten ist, zu kennzeichnen. Am meisten wird hierzu die Behandlung mit festem Kohlendioxyd, die zu Carbonsäuren in Ausbeuten von 50-85% führt, verwendet ¹³⁾.

Die Hydrolyse mit Wasser hat vor allem im Anschluss an die Behandlung von Halogenderivaten mit Lithiumverbindungen Interesse ³⁶⁾.

Zahlreich sind die Beispiele bei denen die entstandenen Lithiumprodukte mit Aldehyden oder Ketonen zur Reaktion gebracht werden, wobei sekundäre bzw. tertiäre Alkohole entstehen ^{37, 38)}. Letztere erhält man auch durch die Einwirkung von Säurechloriden, Säureanhydriden oder Säureestern. Zum gleichen Umsetzungstyp gehören auch die Reaktionen mit Kohlensäurederivaten, z. B. Phosgen oder Diäthylcarbonat.

Interessant ist die Umsetzung von Lithiumderivaten mit Sauerstoff ³⁹⁾. Man erhält auf diese Weise die Hydroxyderivate, während die Zugabe von Brom zu den entsprechenden Bromderivaten führt.

Der Synthese von β -Hydroxyäthyl-Verbindungen dient die Umsetzung mit Äthylenoxyd ⁴⁰⁾,

Die Herstellung von Biphenylderivaten beschreibt H. Gilman ⁴¹⁾. Durch Zugabe von Cuprichlorid zu den Lithiumprodukten gelingt deren Darstellung und Isolierung.

Zum Schluss sei noch die Möglichkeit der Alkylierung erwähnt, die durch die Einwirkung von Alkylhalogeniden oder Diarylsulfaten und dgl. erfolgen kann. Z. B. wird aus Chinaldin, Phenyllithium und Allylchlorid 2-(Butenyl-(3))-chinolin ¹⁵⁾ erhalten.

V Versuchsergebnisse

Von den in der Einführung beschriebenen Reaktionsweisen lithiumorganischer Verbindungen kommen beim Pyrazol zwei Möglichkeiten in Betracht:

- 1) Der Austausch von Wasserstoff gegen Metall,
- 2) die Addition an die CN-Doppelbindung.

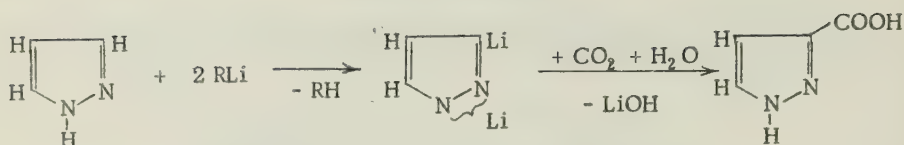
Tropft man in ätherische Pyrazollösung die äquivalente Menge ätherischer Phenyllithiumlösung ein, so sind keine Anzeichen einer Reaktion bemerkbar. Auch wenn man zwei Stunden bei 20° weiterrührt, ist keine Zunahme des in sehr geringer Menge vorhandenen Niederschlags zu beobachten. Nach der Carboxylierung mit Trockeneis werden 99% des Ausgangsmaterials wiedergewonnen.

Auch bei Umsetzungen des Pyrazols mit zwei Äquivalenten Phenyllithium in Äther tritt keine wesentliche Niederschlagsbildung ein. Nach der Carboxylierung sind 79% d. Th. Pyrazol und 7% Pyrazol-carbonsäure-(3) ⁴²⁾ zu isolieren. Da aus dem überschüssigen Phenyllithium beträchtliche Mengen Benzoesäure entstehen, ist die Trennung der Säurefraktion sehr verlustreich, sodass man auf einen höheren tatsächlichen Gehalt an der stickstoffhaltigen Säure schliessen darf.

Die Schwierigkeit der Auftrennung des Säuregemisches kann durch Verwendung von Butyllithium statt der aromatischen Verbindung umgangen werden, weil hier die Carbonsäure flüssig und noch ausreichend wasserlöslich ist. Bei der Umsetzung mit der halben äquivalenten Menge Pyrazol bleiben 88% unverändert, von den restlichen 12% werden 77% als Pyrazol-carbonsäure-(3) erhalten (9% d. Th.).

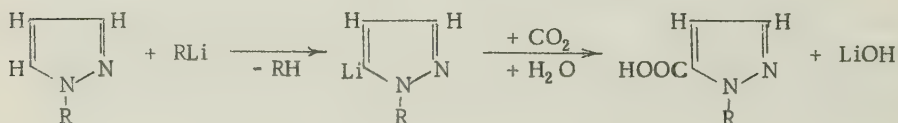
Diese drei Versuche am Pyrazol lassen den Schluss zu, dass das erste Äquivalent der Lithiumverbindung zur Metallierung der NH-Gruppe verbraucht wird. Das Pyrazolyl-N-lithium ist ätherlöslich und kann durch Carboxylierung nicht erfasst werden, da die Pyrazolcarbonsäure-(1), von der nur das Amid und einige Ester beschrieben sind ⁴³⁾, unter den vorhandenen Bedingungen kaum existenzfähig sein dürfte. Auch das Umsetzungsprodukt mit Benzophenon, das den Typ einer Carbonyl-Ammoniak-Verbindung realisieren müsste, ist nicht fassbar.

Erst bei Zugabe weiterer lithiumorganischer Verbindung tritt Metallierung am Kohlenstoff ein und zwar erwartungsgemäss an denjenigen Atomen, die den beiden Stickstoffatomen benachbart sind. Durch induktive Beeinflussung der α -ständigen CH-Bindungen durch die Stickstoffatome sind die hier befindlichen Wasserstoffatome saurer als in 4-Stellung. Die geringe Reaktionsgeschwindigkeit wird verursacht durch die negative Ionenladung, die durch die primäre Metallierung am Stickstoff erzeugt wird und die dem weiteren Wasserstoff-Metall-Austausch entgegenwirkt.



Zur Bestätigung dieser Ansicht haben wir das 1-Methyl- und das 1-Phenylpyrazol der Metallierungsreaktion unterworfen. Ersteres gibt schon mit einem Mol Phenyllithium in Äther einen dicken, goldgelben Niederschlag. Nach der Carboxylierung bei -70° werden 30% 1-Methylpyrazol zurückerhalten, während 56% der umgesetzten Substanz als 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(5) ⁴⁴⁾ isolierbar sind. Andere Reaktionsprodukte, etwa die isomere 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(3) sind nicht zu fassen. Auch mit 2 Äquivalenten Phenyllithium entstehen keine anderen Reaktionsprodukte, insbesondere auch keine Dicarbonsäure-(3.5).

Auch beim 1-Methylpyrazol tritt also keine Addition der lithiumorganischen Verbindung sondern nur Kohlenstoff-Metallierung ein und zwar erwartungsgemäss in höherer Ausbeute als beim Pyrazol selbst.



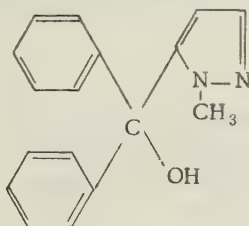
R = Alkyl, Aryl, Benzyl

Die obengenannte Ausbeute an 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(5) stellt das Optimum dar; in mehreren Versuchen, bei denen die Temperatur gesteigert worden war, konnte keine Verbesserung erzielt werden.

Verwendet man dagegen n-Butyllithium anstelle der Phenylverbindung, so wird wie in vielen derartigen Fällen die Ausbeute erhöht. Beim Ansatz 1:1 erhält man nur 10% Ausgangsmaterial zurück und 73% der umgesetzten Substanz als 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(5) (66% d. Th.).

Zum Beweis des präparativen Nutzens der neuen Pyrazolverbindungen haben wir das 1-Methylpyrazolyl-lithium-(5) mit Dimethylsulfat bzw. mit Benzophenon umgesetzt. Im ersteren Falle entsteht in ziemlich heftiger Reaktion das 1.5-Dimethylpyrazol (71% Ausbeute), das bisher in mehreren Stufen aus Acetonoxal-ester und Methythydrazin ⁴⁴⁾ gewonnen werden musste und dabei - wie wir gefunden haben (siehe S. 10) nicht isomerenfrei erhalten wird. Die zweite Umsetzung liefert das noch unbekannte Diphenyl-1-methylpyrazolyl-(5)-carbinol

in 99proz. Ausbeute, das F. Wunsch ⁴⁵⁾, der noch eine Reihe verwandter Verbindungen analog herstellte, näher untersucht hat.



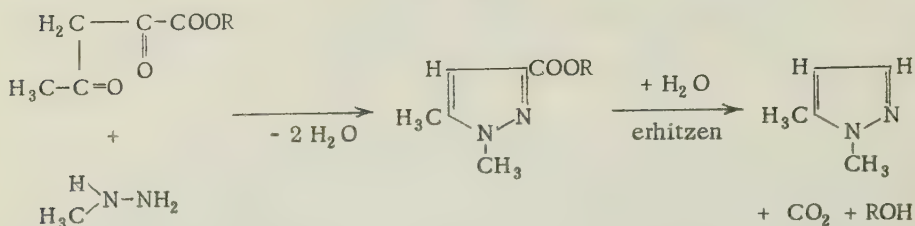
Die Umsetzung des 1-Phenylpyrazols, für das wir eine neue Darstellungsweise aus Tetraäthoxypropan und Phenylhydrazin entwickelt haben ^{x)}, verläuft ganz analog der des 1-Methylderivats. Bei der Behandlung mit Phenyllithium werden 25% Phenylpyrazol erhalten, sowie (nach dessen Abzug) 73% 1-Phenylpyrazol-carbonsäure-(5) ⁴⁷⁾.

Metalliert man 1-Benzylpyrazol, so ist es möglich nach beendeter Umsetzung den Benzylrest abzuspalten. Man erhält so Derivate des NH-Pyrazols, das man als solches, wie wir gesehen haben, nur schlecht metallieren kann. Im Ansatz mit Phenyllithium 1:1 erhält man 20% 1-Benzylpyrazol zurück, der Rest wird bei der Carboxylierung zu 71% in die 1-Benzylpyrazol-carbonsäure-(5) übergeführt (57% d. Th.). Da diese Säure schwer abzutrennen ist, darf man bei einer Wiederholung des Versuches mit noch besseren Ausbeuten rechnen. Zur Abspaltung des Benzylrestes ist die katalytische Hydrierung, die wir mit mehreren Katalysatoren versucht haben, nicht geeignet. Dagegen führt die Spaltung mit Natrium in flüssigem Ammoniak ⁴⁸⁾ in 87proz. Ausbeute zur Pyrazolcarbonsäure-(3), die damit leicht zugänglich wird.

Verschliesst man im 1-Methylpyrazol die reaktionsfähige Stelle durch eine weitere Methylgruppe, unterwirft man also 1.5-Dimethylpyrazol der Einwirkung einer lithiumorganischen Substanz, so ist, falls überhaupt Reaktion eintritt, mit drei verschiedenen Möglichkeiten zu rechnen: Es könnte, entsprechend dem Vorbild des α -Picolins ¹⁵⁾, die 5-ständige Methylgruppe metalliert werden, so dass bei der Carboxylierung eine Methylpyrazol-essigsäure resultieren müsste; es könnte weiter nun die 3-Stellung metalliert werden, was zur 1.5-Dimethylpyrazol-carbonsäure-(3) führen würde; es könnte vielleicht aber auch die vom Pyridin bekannte Addition an die CN-Doppelbindung des Pyridinstickstoffs des Pyrazolrings eintreten, nachdem der reaktionsfähige NH-Stickstoff und seine Umgebung durch die Substitution ausgeschaltet sind.

^{x)} Inzwischen wurde diese auch von I. L. Finar ⁴⁶⁾ beschrieben.

Versetzt man 1,5-Dimethylpyrazol, das nach C. A. Rojahn ⁴⁴⁾ aus Aceton-oxalester und Methylhydrazin mit nachfolgender Verseifung und Decarboxylierung



hergestellt ist, mit ätherischer Phenyllithiumlösung, so zeigt die Bildung eines gelben Niederschlags den Eintritt einer Reaktion an. Die bei der Carboxylierung entstehende stickstoffhaltige Säure erwies sich überraschenderweise als 1,3-Dimethylpyrazol-carbonsäure-(5). Zur Identifizierung wurden herangezogen:

- 1) Die Decarboxylierung der Säure, die zu 1,3-Dimethylpyrazol führte, das über sein Pikrat identifiziert wurde.
- 2) Die Oxydation der Säure, die zur gleichen Dicarbonsäure führt wie die Oxydation von 1,3,5-Trimethylpyrazol. Der Mischschmelzpunkt ergibt keine Erniedrigung, ebenso treten in den UV-Spektren (siehe Anhang zum experimentellen Teil), der auf beiden Wegen erhaltenen Dicarbonsäure keine Unterschiede auf.
- 3) Der Schmelzpunktvergleich der Säure und ihres 4-Bromderivates mit den Angaben der Literatur über 1,3-Dimethylpyrazol-carbonsäure-(5) ⁴⁹⁾ und 1,3-Dimethyl-4-brom-pyrazol-carbonsäure-(5) ⁴⁹⁾.

Die Ausbeuten bei dem beschriebenen Versuch betrugen 60% unverändertes 1,5-Dimethylpyrazol (identifiziert als Pikrat) und 85% 1,3-Dimethylpyrazol-carbonsäure-(5) (bezogen auf den umgesetzten Anteil). Das Ergebnis lässt sich nur so erklären, dass die Rojahn'sche Synthese des 1,5-Dimethylpyrazols zu etwa ein Drittel zum 1,3-Isomeren geführt hat. Beide Isomeren sind verständlicherweise recht schwer zu trennen. Ihre Siedepunkte besitzen nur einen Unterschied von 100, ihre Pikrate können durch Umkristallisieren nicht getrennt werden ⁵⁰⁾. Trotzdem bleibt es erstaunlich, dass die Uneinheitlichkeit des Rojahn'schen Produktes bisher nicht erkannt worden ist, zumal es bei einem Streit über die Zuordnung der 1,5- und 1,3-Dimethylpyrazol-Formeln eine wichtige Rolle gespielt hat ^{44, 49)}. Vielleicht können schon kleine Variationen in der Durchführung der Rojahn'schen Synthese zu Änderungen der Additionsrichtung des Methylhydrazins an den Acetonoxalester führen, was durchaus keine Ausnahmererscheinung wäre.

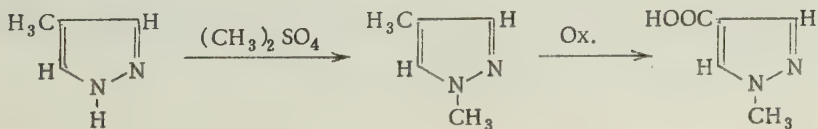
Nach unserer neuen Methode hergestelltes 1.5-Dimethylpyrazol (S. 27) reagiert mit Butyllithium überhaupt nicht. Es wurde zu 91% aus einem entsprechenden Versuch zurückgewonnen, eine stickstoffhaltige Säure war nicht entstanden. Also verläuft die Methylierungsmethode über das N-Methyl-pyrazolylithium-(5) einheitlich.

Auch 1.3.5-Trimethyl-pyrazol wird weder von Phenyl- noch n-Butyllithium angegriffen. Dieser Versuch war deswegen nicht zwecklos, weil eine Metallierung an der 3-ständigen Methyl-Gruppe nach dem Vorbild des α -Picolins möglich erschien.

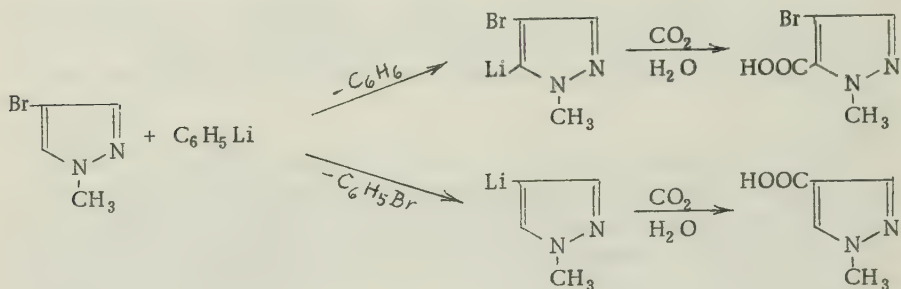
Nach den bisherigen Ergebnissen ist es also möglich, Substituenten in den Pyrazolring über seine Lithiumverbindung einzuführen und zwar vor allem in die 5-Stellung; bei NH-Pyrazolen ist diese Stellung gleichbedeutend mit der 3-Stellung. Es war nun unser weiteres Ziel, auch die 4-Stellung ähnlichen Reaktionen zugänglich zu machen. Ein Versuch, 1-Methyl-4-brom-pyrazol mit metallischem Lithium umzusetzen, ähnlich der beim 2.4.5-Triphenyl-6-brompyridin beschriebenen Reaktion³⁵⁾, gelang nicht. Da I. L. Finar⁵⁾, allerdings ohne experimentelle Angaben, beschreibt, dass man 1-Phenyl-4-brompyrazol mit geringer Ausbeute grignardieren könne, haben wir 1-Methyl-4-brompyrazol sowohl mit Magnesium als auch mit Phenylmagnesiumbromid umzusetzen versucht, in beiden Fällen aber ohne Erfolg.

Lässt man Phenyllithium auf 1-Methyl-4-brom-pyrazol in äquimolaren Mengen einwirken, so verrät die Bildung eines gelbbraunen Niederschlags eine Umsetzung. Nach Carboxylierung bei -70° findet man 28% 1-Methyl-4-brompyrazol, 29% 1-Methyl-pyrazol und eine erhebliche Menge eines stickstoffhaltigen Säuregemisches, aus dem leider nicht quantitativ - Benzoesäure, 1-Methyl-4-brompyrazol-carbonsäure-(5) und 1-Methyl-pyrazol-carbonsäure-(4) isoliert werden können. Die Identität der bisher unbekannten 1-Methyl-4-brompyrazol-carbonsäure-(5) wurde durch den Mischschmelzpunkt mit einer Substanz bewiesen, die man durch Bromierung von 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(5) erhalten hatte.

Auch die 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(4) war bisher unbekannt. Wir haben sie deshalb durch Oxydation des N-Methylierungsprodukts von 4-Methylpyrazol hergestellt. Die beiden auf den verschiedenen Wegen hergestellten Pyrazol-carbonsäuren geben keine Schmelzpunktserniedrigung und ihre UV-Spektren zeigen völlige Übereinstimmung (siehe Anhang zum experimentellen Teil).



Die Versuchsergebnisse sind so zu deuten, dass durch die Einwirkung von Phenyllithium zwei Reaktionen nebeneinander ablaufen; einmal die übliche Metallierung in 5-Stellung, dann aber auch ein Metall-Halogen-Austausch in 4-Stellung. Dieser wird auch bestätigt durch die Isolierung von 39% Brombenzol aus der Neutralfraktion der Aufarbeitung.



Wie die Isolierung von Benzoesäure beweist, verlief die Umsetzung des Phenyllithiums hier nicht hundertprozentig, auch die Carboxylierung blieb unvollständig¹³⁾, wie der relativ hohe Anteil von isoliertem 1-Methylpyrazol zeigt.

Wendet man zwei Mol Phenyllithium an, so wird kein Ausgangsmaterial mehr gefunden, dagegen 13% 1-Methylpyrazol und 76% (bezogen auf eingesetztes 1-Methyl-4-brompyrazol) Brombenzol. Das Säuregemisch haben wir, da eine quantitative Auftrennung nicht möglich ist, durch indirekte Analyse aus den Verbrennungsergebnissen bestimmt. Es enthält, berechnet auf die Ausgangsstoffe,

- 63% 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(4),
- 22% 1-Methyl-4-brompyrazol-carbonsäure-(5) und
- 48% Benzoesäure.

Letzterer Wert bedeutet, dass 1 Mol Phenyllithium umgesetzt worden ist. Aus den anderen Daten ergibt sich, dass rund drei Viertel des Umsatzes in Richtung des Halogenaustausches und rund ein Viertel in Richtung des Wasserstoffaustausches verlaufen sind.

Beim Umsatz von 1-Methyl-4-brompyrazol mit Butyllithium kann überhaupt keine Metallierung der 5-Stellung mehr festgestellt werden. Die Reaktion verläuft hier eindeutig nur im Sinne des Metall-Halogen-Austausches und zwar schon beim Molverhältnis 1:1. Es werden 37% 1-Methylpyrazol und 53% 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(4) (83% der umgesetzten Substanz) gefunden. Der relativ hohe Anteil an nicht carboxyliertem Produkt dürfte auf die wegen der klebrigen Beschaffenheit schwer zu bewerkstelligende Durchmischung der Lithiumverbindung mit Kohlendioxyd zurückzuführen sein, sodass beim Zersetzen mit Wasser das entbromierte Pyrazol entstehen muss.

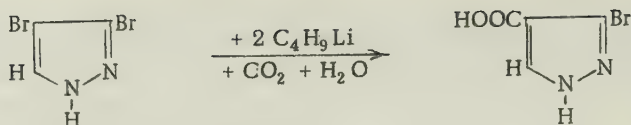
Setzt man 4-Brompyrazol mit einem Mol Phenyllithium um und carboxyliert, so erhält man nach den üblichen Trennungsoperationen erwartungsgemäss nur Ausgangsmaterial. Wie das Pyrazolyl- ist auch das 4-Brompyrazolyl-lithium-(1) in Äther löslich. Auch bei Zugabe eines zweiten Mols Phenyllithium tritt kein Niederschlag auf, doch lässt eine Farbvertiefung der Lösung auf den Eintritt einer Reaktion schliessen. Nach Carboxylierung isoliert man 52% Ausgangsmaterial und 4-Brompyrazol-carbonsäure-(3)^{5 1)} in einer Menge von 72% des umgesetzten Anteils (35% d. Th.). Die Ausbeuten sind also etwas besser als beim NH-Pyrazol, was auf die induktive Acidifizierung des o-ständigen Wasserstoffs durch das Halogen zurückzuführen ist. Ein Versuch, durch Temperaturerhöhung um 20° eine Steigerung der Ausbeute herbeizuführen, verlief den Erwartungen genau entgegengesetzt. Während sonst die Temperatur nur einen geringen Einfluss hatte (bei der Bildung von 1-Methylpyrazolyl-lithium-(5) zum Beispiel), stieg hier der Anteil des isolierten Ausgangsmaterials auf 72% und vom Rest wurden nur 24% als Carboxylierungsprodukt gefunden.

Versuche, den Ersatz des Bromatoms durch die Phenyl-Gruppe überschüssigen Phenyllithiums mittels Piperidin zu katalysieren^{5 2)}, verliefen vollständig negativ. Es wurden praktisch dieselben Ausbeuten an den gleichen Stoffen erhalten wie ohne Piperidin.

Ganz anders als mit Phenyllithium verläuft der Umsatz von Brompyrazol mit n-Butyllithium. Merkwürdigerweise werden schon mit 1 Mol Butyllithium bei -30° nur 51% des Ausgangsmaterials zurückerhalten, daneben aber ein Säuregemisch, das nach den Verbrennungswerten aus 60% Pyrazol-carbonsäure-(4) und 40% 4-Brompyrazol-carbonsäure-(3) besteht.

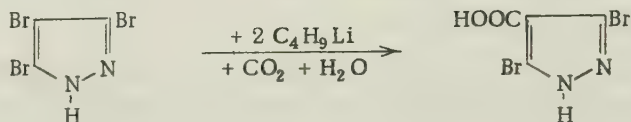
Mit 2 Mol Butyllithium wird wie beim 1-Methyl-4-brompyrazol der Halogen-Metall-Austausch zur alleinigen Reaktion. Man erhält nach der Carboxylierung neben 23% unverändertem Ausgangsmaterial nur Pyrazolcarbonsäure-(4) in einer Menge von 94% der umgesetzten Substanz (73% d. Th.).

Der weitere Verlauf unserer Untersuchung galt nur der Stellungsspezifität des Halogen-Metall-Austausches. Zu diesem Zweck haben wir 3,4-Dibrompyrazol und 3,4,5-Tribrompyrazol mit Butyllithium umgesetzt und carboxyliert. Aus der erstgenannten Verbindung entsteht mit 3 Mol der metallorganischen Verbindung eine Brompyrazol-carbonsäure, die nicht identisch ist mit der vorhin erwähnten 4-Brompyrazol-carbonsäure-(3). Vermutlich handelt es sich bei dem Reaktionsprodukt überwiegend um die 3-Brompyrazol-carbonsäure-(4), die noch unbekannt ist.



Da das 3,4-Dibrompyrazol schwer rein zu erhalten ist, macht die Reindarstellung der entstandenen Säure grosse Schwierigkeiten.

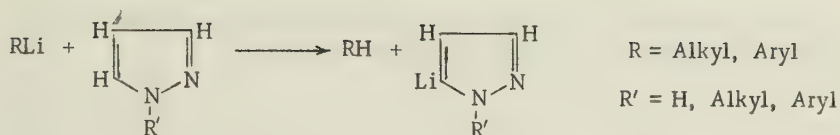
Wir haben uns daher der eingehenderen Untersuchung der Umsetzung des 3,4,5-Tribrompyrazols zugewandt. Auch hier wird trotz der Anwendung von 4 Mol Butyllithium eine Monocarbonsäure erhalten und zwar in 80proz. Ausbeute. Es muss sich um die noch unbekannte 3,5-Dibrom-pyrazol-carbonsäure-(4) handeln;



denn sie liefert bei der Decarboxylierung, die wir wegen der schon vor der Zersetzung sich bemerkbar machenden Sublimation bei allen Pyrazolcarbonsäuren in einer zugeschmolzenen Ampulle vornahmen, ein Dibrompyrazol, das nicht identisch ist mit dem bekannten 3,4-Dibrompyrazol, also das noch unbekannte 3,5-Dibrompyrazol darstellen muss. Hier hat unsere Untersuchung also wieder zu einer Substanz geführt, die man auf anderem Wege als dem über die Lithiumverbindung wohl kaum erhalten kann; allerdings dürfte für eine präparative Darstellung der kürzere Weg der Hydrolyse des 3,5-Dibrom-pyrazolyl-dilithium-(1,4) vorzuziehen sein.

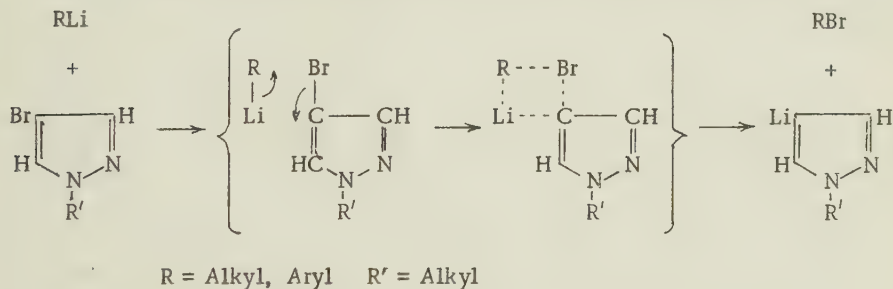
Die Tatsache, dass in 4-Brom-, 3,4-Dibrom- und 3,4,5-Tribrompyrazol nur das am Kohlenstoff 4 befindliche Brom durch Lithium ersetzt werden kann, während der Wasserstoff in keinem der untersuchten Pyrazole an dieser Stelle ausgetauscht wird (das Ergebnis am 1,5-Dimethyl- und 1,3,5-Trimethyl-pyrazol ist in dieser Hinsicht besonders wichtig), zeigt, dass für den Eintritt der Metallierungsreaktion nicht nur die Fähigkeit des betreffenden Liganden zur kationischen Ablösbarkeit massgebend ist.

Der Metall-Wasserstoff-Austausch dürfte im wesentlichen eine Säure-Basen-Reaktion darstellen^{5 3)}. Das sauerste Wasserstoffatom am Pyrazolkern ist das am Kohlenstoff 5, da sich hier der Feldeffekt der Stickstoffatome am stärksten auswirkt.



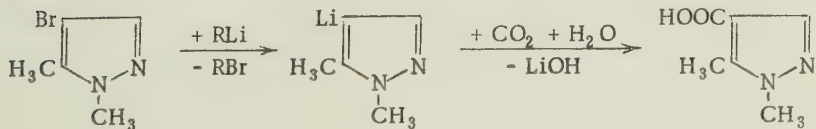
Beim unsubstituierten Pyrazol erscheint eine primäre Anlagerung der elektrophilen metallorganischen Verbindung an das α -ständige Heteroatom ⁵⁴⁾ zwar möglich, aber nicht notwendig.

Dagegen scheint für den Eintritt des Metall-Halogen-Austausches massgebend zu sein, dass am Kohlenstoff 4 das nucleophile Zentrum des Pyrazols vorliegt. Man darf die Reaktion vielleicht wie folgt über einen cyclischen Übergangszustand formulieren:



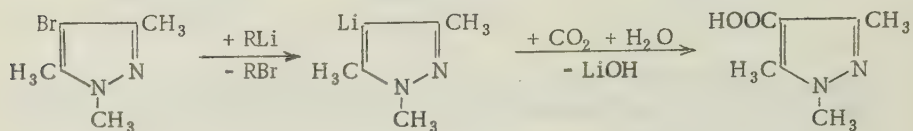
Zum Schluss haben wir noch zwei weitere 4-Brompyrazolderivate auf ihre Reaktionsfähigkeit mit Phenyl- und n-Butyllithium untersucht. Aus 1.5-Dimethyl-4-brompyrazol und einem oder zwei Mol Butyllithium werden nach Carboxylierung gefasst:

10-20 % 1.5-Dimethylpyrazol und
73-77 % als 1.5-Dimethylpyrazol-carbonsäure-(4)
(84-88 % der umgesetzten Substanz).



Für die noch unbekannte Säure kommt nur diese Formel in Frage, da sie bei der Oxydation eine 1-Methyl-pyrazol-dicarbonsäure liefert, die nach Schmelzpunkt und UV-Spektrum (siehe Anhang) deutlich verschieden ist von der bekannten 1-Methyl-pyrazol-dicarbonsäure-(3.5).

Das 1.3.5-Trimethyl-4-brompyrazol reagiert mit Phenyllithium im Verhältnis 1:2 nur zur Hälfte unter Halogen-Metall-Austausch.



Es werden 49% Ausgangsmaterial isoliert und nur 73% der umgesetzten Substanz gehen in die 4-Carbonsäure (37% d. Th.) über. Mit n-Butyllithium 1:2 dagegen tritt vollständiger Austausch ein. Da die Carboxylierung aber nicht ganz vollständig verläuft, werden 15% 1.3.5-Trimethylpyrazol zurückgewonnen und 94% des Restes (80% d. Th.) als 1.3.5-Trimethylpyrazol-carbonsäure-(4)⁵⁵⁾ erhalten.

Zusammenfassung

Die präparativ brauchbaren Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind in der folgenden Tabelle
übersichtlich zusammengestellt.

Ausgangsverbindung	Mol RLi	Reagens	Endprodukte
Pyrazol	2 Phenyl-	CO ₂	7% Pyrazol-carbonsäure-(3) + 79% Pyrazol
Pyrazol	2 Butyl-	CO ₂	9% Pyrazol-carbonsäure-(3) + 88% Pyrazol
1-Methylpyrazol	1 Phenyl-	CO ₂	39% 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(5) + 30% 1-Methylpyrazol
1-Methylpyrazol	1 Butyl-	CO ₂	65% 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(5) + 10% 1-Methylpyrazol
1-Methylpyrazol	1 Phenyl-	(CH ₃) ₂ SO ₄	70% 1.5-Dimethylpyrazol + 17% 1-Methylpyrazol
1-Methylpyrazol	1 Butyl-	(CH ₃) ₂ SO ₄	77% 1.5-Dimethylpyrazol + 12% 1-Methylpyrazol
1-Methylpyrazol	1 Phenyl-	C ₁₃ H ₁₀ O	72% <u>(1-Methylpyrazolyl-(5))-diphenylcarbinol</u> + 20% 1-Methylpyrazol
1-Methylpyrazol	1 Butyl-	C ₁₃ H ₁₀ O	88% <u>(1-Methylpyrazolyl-(5))-diphenylcarbinol</u> + 12% 1-Methylpyrazol
1-Phenylpyrazol	1 Phenyl-	CO ₂	54% 1-Phenylpyrazol-carbonsäure-(5) + 26% 1-Phenylpyrazol
1-Benzylpyrazol	1 Phenyl-	CO ₂	55% <u>1-Benzylpyrazol-carbonsäure-(5) x)</u> + 20% 1-Benzylpyrazol
4-Brompyrazol	2 Phenyl-	CO ₂	35% 4-Brompyrazol-carbonsäure-(3) + 52% 4-Brompyrazol
4-Brompyrazol	2 Butyl-	CO ₂	72% Pyrazol-carbonsäure-(4) + 23% 4-Brompyrazol
3.4-Dibrompyrazol	3 Butyl-	CO ₂	38% <u>3-Brompyrazol-carbonsäure-(4)</u> + 5% 3.4-Dibrompyrazol
3.4.5-Tribrompyrazol	4 Butyl-	CO ₂	80% <u>3.5-Dibrompyrazol-carbonsäure-(4)</u>
1.5-Dimethyl-4-brompyrazol	1 Butyl-	CO ₂	77% <u>1.5-Dimethylpyrazol-carbonsäure-(4)</u> + 9% 1.5-Dimethylpyrazol
1.5-Dimethyl-4-brompyrazol	2 Butyl-	CO ₂	73% 1.5-Dimethylpyrazol-carbonsäure-(4) + 18% 1.5-Dimethylpyrazol
1.3.5-Trimethyl-4-brompyrazol	2 Phenyl-	CO ₂	37% 1.3.5-Trimethylpyrazol-carbonsäure-(4) + 49% 1.3.5-Trimethylpyrazol
1.3.5-Trimethyl-4-brompyrazol	2 Butyl-	CO ₂	81% 1.3.5-Trimethylpyrazol-carbonsäure-(4) + 15% 1.3.5-Trimethylpyrazol

x) Die Gesamtausbeute an Pyrazol-carbonsäure-(3), erhalten in den 3 Stufen der Benzylierung von Pyrazol, Carboxylierung und Entbenzylierung beträgt 41% d. Th.

Beschreibung der Versuche

Darstellung der Ausgangsmaterialien

Pyrazol

Der technisch leicht zugängliche (96proz.) Propargylalkohol dient als Ausgangsmaterial. Durch Oxydation mit CrO_3 in schwefelsaurer Lösung wird in Ausbeuten von 60-75% d. Th. Propargylaldehyd erhalten, Sdp. 53-55°/760 Torr.

Die Kondensation mit Hydrazinsulfat wird nach der Vorschrift von F. Büchele⁵⁶⁾ ausgeführt. Zur Ausbeutenerhöhung ist folgendes abgeändert worden: Die Zutropfdauer des Aldehyds kann auf etwa 30 Min. verkürzt werden, wenn die Kühlung des Reaktionskolbens mit Eis-Kochsalzmischung so durchgeführt wird, dass die Innentemperatur 4° nicht übersteigt. Nach der vollständigen Zugabe wird das braungefärbte Reaktionsgemisch sofort 2 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt und über Nacht auf 20° abgekühlt. Am nächsten Tag neutralisiert man mit fester Soda und filtriert die Lösung von den gebildeten Polymerisationsprodukten ab. Im Perforator wird mit Äther 20-24 Stunden extrahiert und die organische Phase, wie bei F. Büchele beschrieben, aufgearbeitet. Die Ausbeute an Pyrazol liegt zwischen 70-78% d. Th., Sdp. 184-186°/760 Torr, Schmp. 68°⁺⁾ . Zur Reinigung wird in einem Schwertkolben im Vak. sublimiert.

1-Methylpyrazol

Zur Darstellung dieser Verbindung wurden die Angaben von H. Wagner⁵⁷⁾ etwas abgeändert, siehe E. Schäffner⁵⁸⁾. Es werden 77% d. Th. an 1-Methylpyrazol vom Sdp. 124-126°/720 Torr erreicht, n_D^{20} 1.4731. Siehe auch I. L. Finar und G. H. Lord³⁾.

4-Brompyrazol

Die von P. Jochum⁵⁹⁾ gegebene Vorschrift wurde abgeändert. In einem 500 ccm-Kolben werden in 140 ccm CHCl_3 23.8 g Pyrazol (0.35 Mol) gelöst und 56 g (0.7 Mol) Brom in 70 ccm CHCl_3 langsam zugetropft. Der Reaktionskolben wird während der Bromzugabe in einem Eis-Wasserbad gekühlt. Anschliessend wird noch 30 Min. zum Sieden erhitzt. Die erkaltete CHCl_3 -Lösung wird mit gesättigter Sodalösung im Scheidetrichter ausgeschüttelt und dann mit Na_2SO_4 getrocknet. Im Vakuum zieht man das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus wenig Petroläther um. Zur Reinigung eignet sich auch eine Vakuumdestillation in einem Schwertkolben (Sdp. 250-260°/760 Torr). Rohausbeute an 4-Brompyrazol

⁺⁾ Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

42,9 g (83% d. Th.), Schmp. 91°. Nach der Reinigung beträgt die Ausbeute 41,0 g = 80% d. Th.. Farblose Prismen vom Schmp. 96-97°, das Pikrat schmilzt bei 158°.

3. 4-Dibrompyrazol

Wird die Verbindung nach der Vorschrift von P. Jochum ⁵⁹⁾ hergestellt, so erhält man bei einem Ansatz von 20,4 g (0,3 Mol) Pyrazol und 96 g (1,2 Mol) Brom eine Rohausbeute von 41,6 g (62% d. Th.). Nach häufigem Umkristallisieren aus Alkohol/Wasser (2:5) isolierten wir 18,7 g (28% d. Th.) 3. 4-Dibrompyrazol mit einem Schmp. von 127-128°. Im Vakuumexsiccator getrocknet ist der Schmp. 132-133°. Die Kristalle sind lange, dünne farblose Nadeln, die mit Pikrinsäure kein Salz bilden. Der $AlCl_3$ -Komplex schmilzt bei über 260°.

Stellten wir die Substanz nach den Angaben von G. Welzel ⁶⁰⁾ dar, so betrug die Rohausbeute 55% d. Th., nach der Reinigung 31%.

3. 4, 5-Tribrompyrazol

Arbeitet man nach der von G. Welzel gegebenen Vorschrift ⁶⁰⁾, und setzt 10,2 g (0,15 Mol) Pyrazol ein, so isoliert man 12,7 g (28% d. Th.) reines 3. 4, 5-Tribrompyrazol, Schmp. 187-188°. Es sind farblose, verfilzte Nadeln, die bei 120° zu sublimieren beginnen und kein Pikrat geben. Der $AlCl_3$ -Komplex, analog denen von Pyrazol und 4-Brompyrazol dargestellt, ist ein farbloser, sehr hygroskopischer Niederschlag, der bei 260° noch nicht geschmolzen ist.

Versetzt man rohes 3. 4-Dibrompyrazol (Schmp. 122-124°) mit Hypobromitlösung, so beträgt die Ausbeute 32,4 g 3. 4, 5-Tribrompyrazol (96% d. Th. bzw. 53% auf Pyrazol bezogen).

Die Substanz wird bei 52° und 20 Torr über P_2O_5 getrocknet.

2,842 mg Substanz ergaben 0,235 ccm N_2 bei 24° und 722 Torr
 $C_3HBr_3N_2$ (304,8) Ber. N 9,19 Gef. N 9,03

1-Methyl-4-brompyrazol

Am besten erhält man die Verbindung durch Bromierung von 1-Methylpyrazol wie bei H. Wagner ⁵⁷⁾ erwähnt. Kühlt man bei der Bromzugabe im Eis-Wasserbad und neutralisiert im Scheidetrichter mit der berechneten Menge Sodalösung, so erhält man beinahe quantitative Ausbeuten. Aus 12,3 g (0,15 Mol) 1-Methylpyrazol in 100 ccm $CHCl_3$ und 24 g (0,3 Mol) Brom mit 30 ccm $CHCl_3$ verdünnt, isolierten wir 23,6 g 1-Methyl-4-brompyrazol (98% d. Th.), Sdp. 82-84°/20 Torr.
 n_D^{20} 1,5268.

Die farblose Flüssigkeit ist gut wasser- und ätherlöslich und riecht unangenehm. Nach längerem Stehen an Licht setzt Gelbfärbung ein. Die Ausbeuten bei den verschiedenen Ansätzen lagen zwischen 73-98% d. Th..

4.588 mg Substanz ergaben 0.739 ccm N₂ bei 21° und 702 Torr
C₄H₅BrN₂ (161.0) Ber. N 17.41 Gef. N 17.27

Das Pikrat schmilzt bei 94-95° und kristallisiert aus abs. Alkohol in langen, dünnen, gelben Nadeln.

1-Benzoylpyrazol⁴³⁾

In einem Erlenmeyerkolben löst man in 50 ccm Äther 1 g (14.7 mMol) Pyrazol und versetzt langsam mit 1 ccm Benzoylchlorid, wobei eine Trübung auftritt. Man schüttelt mit Alkali aus und zieht den Äther im Vakuum ab. Der Rückstand von 1.3 g 1-Benzoylpyrazol (76% d. Th.) hat den Sdp. 281°/747 Torr.

1-Benzoyl-4-brompyrazol

Gibt man zu 1.10 g 1-Benzoylpyrazol, in 100 ccm CHCl₃ gelöst, 1 g Brom und erhitzt 30 Min. zum Sieden, so erhält man das orangerote Hydrobromid. Durch Hinzufügen von Alkali geht es in Lösung; die CHCl₃-Lösung wird mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Die Ausbeute beträgt 1.30 g 1-Benzoyl-4-brompyrazol (81% d. Th.). Aus Alkohol kristallisieren farblose Nadeln vom Schmp. 64°.

Die Substanz wird über P₂O₅ bei 20 Torr getrocknet.

3.830 mg Substanz ergaben 0.387 ccm N₂ bei 22° und 719 Torr
C₁₀H₇BrN₂O (251.0) Ber. N 11.15 Gef. N 11.06

Dieselbe Substanz erhält man auch aus 1.50 g (10.2 mMol) 4-Brompyrazol, die in 50 ccm Äther gelöst sind, beim Versetzen mit 1.4 g (10 mMol) Benzoylchlorid. Nach kurzem Schütteln und 15 Min. Stehen bei 20° bildet sich ein farbloser, grobkristalliner Niederschlag. Das Gemisch wird zweimal mit Sodalösung geschüttelt und der Ätherauszug mit Na₂SO₄ getrocknet. Ausbeute 1.90 g 1-Benzoyl-4-brompyrazol (74% d. Th.), aus Alkohol umkristallisiert Schmp. 65°. Mischschmelzpunkt der beiden Substanzen 64°. Farblose, lange Nadeln.

1-Benzylpyrazol

Es wurde die von R. G. Jones⁶¹⁾ gegebene Vorschrift benützt. Ausbeute 65% d. Th. Rohprodukt. Nach der fraktionierten Destillation waren es 84% d. Th., Sdp. 150-153°/29 Torr; n_D²⁰ 1.5589.

3. 850 mg Substanz ergaben 0.615 ccm N₂ bei 20° und 723 Torr

C₁₀H₁₀N₂ (158.2) Ber. N 17.71 Gef. N 17.71

Pikrat Schmp. 113-114°, hellgelbe, verfilzte Nadeln aus abs. Alkohol.

1-Phenylpyrazol (vergleiche ⁴⁶⁾)

1. 1. 3. 3-Tetraäthoxypropan wurde nach den Angaben von E. Hultquist ⁶²⁾ hergestellt. Bei einem Ansatz von 20 g Orthoameisensäureester und 12 g Vinylacetat mit wasserfreiem FeCl₃ als Katalysator betrug die Ausbeute an der Fraktion Sdp. 105-107°/17 Torr (Badtemp. 130-160°) 23.05 g Tetraäthoxypropan (39% d. Th.).

Zu einer wässrigen Lösung von 15 g Phenylhydrazin-hydrochlorid werden 23.05 g Tetraäthoxypropan, in 80 ccm Alkohol gelöst, langsam hinzugetropft. Nach 18 Stunden Schütteln der Reaktionslösung bei 20° wird noch 60 Min. zum Sieden erhitzt und dann ausgeäthert. Der Ätherauszug wird mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand destilliert bei 134-136°/23 Torr (Badtemp. 175-210°) und liefert 10.85 g Rohausbeute (72% d. Th.). Bei der Fraktionierung erhält man 9.35 g 1-Phenylpyrazol (62% d. Th.) von einem Sdp. 128-129°/18 Torr (Badtemp. 185-205°), n_D^{20} 1.5969.

4. 786 mg Substanz ergaben 0.851 ccm N₂ bei 21° und 723 Torr
C₉H₈N₂ (144.2) Ber. N 19.44 Gef. N 19.64

1-Phenylpyrazol gibt kein Pikrat.

1.5-Dimethylpyrazol

Die Darstellung geht vom Natriumacetonoxalester aus, den man nach den Angaben von L. Claisen und N. Stylos ⁶³⁾ erhält. Methylhydrazinsulfat haben wir nach der Vorschrift in Org. Syntheses II/395 hergestellt.

Die Weiterverarbeitung führten wir nach der Beschreibung von C. A. Rojahn ⁴⁴⁾ durch. Als Zwischenprodukt isoliert man 77% d. Th. 1.5-Dimethylpyrazol-3-carbonsäure vom Schmp. 168-173°. Aus Wasser umkristallisiert sind es lange, farblose Nadeln.

In einem 25 ccm-Claisenkolben wird die Säure zu 1.5-Dimethylpyrazol decarboxyliert und der Rückstand fraktioniert destilliert. Ausbeute 5.30 g 1.5-Dimethylpyrazol (58% d. Th.), Sdp. 150-152°. n_D^{20} 1.4725.

Später haben wir das 1.5-Dimethylpyrazol nur noch durch Methylierung von 1-Methylpyrazolyl-lithium-(5) mit Dimethylsulfat in Äther hergestellt (siehe S. 27).

1.5-Dimethyl-4-brompyrazol ⁴⁹⁾

In 50 ccm CHCl_3 werden 8,6 g (90 mMol) 1.5-Dimethylpyrazol gelöst. Ohne zu kühlen lässt man eine Lösung von 14,3 g (0,18 Mol) Brom mit 10 ccm CHCl_3 zutropfen. Nach dem Erkalten gibt man die stöchiometrische Menge Sodalösung zu, trennt im Scheidetrichter und trocknet die organische Phase mit Na_2SO_4 . Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 12,12 g Rohprodukt (77% d. Th.), bei der Destillation (Sdp. $105-107^\circ/25$ Torr) bekommt man 10,6 g 1.5-Dimethyl-4-brompyrazol (68% d. Th.). Die farblosen, sternchenförmigen Kristalle schmelzen bei $37-38,5^\circ$ und geben ein Pikrat, das bei $118-120^\circ$ schmilzt. Aus Alkohol umkristallisiert bildet es grosse, gelbliche Prismen.

6,579 mg Substanz ergaben 0,969 ccm N_2 bei 27° und 724 Torr
 $\text{C}_5\text{H}_7\text{BrN}_2$ (175,1) Ber. N 16,07 Gef. N 15,96.

1.3.5-Trimethylpyrazol

Man kondensiert 1 Mol Hydrazinsulfat in 800 ccm 10proz. NaOH mit 1 Mol Acetylaceton und isoliert 78 g 3.5-Dimethylpyrazol (81% d. Th.) vom Schmp. $105-106^\circ$. Die dritte CH_3 -Gruppe in 1-Stellung wird durch Umsetzung mit Dimethylsulfat in alkalischem Medium (siehe 1-Methylpyrazol) eingeführt. Man erhält 40,0 g 1.3.5-Trimethylpyrazol (45% d. Th.), Sdp. $50-60^\circ/11$ Torr (Badtemp. $100-150^\circ$) und einem Schmp. von $35-38^\circ$ ⁶⁴⁾. n_D^{20} 1,4738, Lange, farblose Nadeln, die mit Pikrinsäure ein gelbes, locker verfilztes Pikrat geben, Schmp. $145-146,5^\circ$ ⁵⁵⁾.

Einwirkung von Brom auf 1.3.5-Trimethylpyrazol : 1.3.5-Trimethyl-4-brompyrazol.

Die Bromierung wird in CHCl_3 durchgeführt. Man löst 20 g (187 mMol) Trimethylpyrazol in 100 ccm und kühlt den Kolben mit Eiswasser, während man langsam mit 29,9 g (374 mMol) Brom in 30 ccm CHCl_3 versetzt. Dann erhitzt man 90 Min. zum Sieden und lässt erkalten. Mit gesättigter Sodalösung wird bis zur Entfärbung ausgeschüttelt und mit CaCl_2 getrocknet. Im Vakuum destilliert, erhält man eine Ausbeute von 31,1 g 1.3.5-Trimethyl-4-brompyrazol (89% d. Th.), Sdp. $95-97^\circ/12$ Torr (Badtemp. $110-120^\circ$). Die farblosen, grossen Platten schmelzen bei $32-34^\circ$. Das Pikrat bildet gelbe, glänzende Prismen vom Schmp. $152-153^\circ$.

Einwirkung von Dimethylsulfat auf 4-Methylpyrazol : 1.4-Dimethylpyrazol.

In einem 250 ccm-Dreihalskolben, der mit Rückflusskühler, Tropftrichter und Quecksilberrührverschluss versehen ist, löst man in 187 ccm 2n NaOH 15,3 g (0,18 Mol) 4-Methylpyrazol ^{65, 66)} und tropft unter kräftigem Rühren langsam

47g (0.37 Mol) Dimethylsulfat zu. Es setzt eine sehr energische Reaktion mit grosser Wärmeentwicklung ein. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch 2 Stunden am Dampfbad zum Sieden erhitzt. Im Perforator wird die Lösung 20 Stunden mit Äther extrahiert. Man trocknet den Ätherauszug mit Na_2SO_4 und destilliert. Ausbeute 9.95 g 1.4-Dimethylpyrazol (56% d. Th.), Sdp. $148-150^\circ$, n_D^{20} 1.4732. Das hellgelbe, flockige Pikrat (aus Alkohol) schmilzt bei $164-165^\circ$ (44).

Oxydation von 1.4-Dimethylpyrazol mit KMnO_4 zu 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(4)

Einer Lösung von 1.92 g (0.2 Mol) Dimethylpyrazol in 100 ccm Wasser und 5 ccm 2n NaOH werden 6.35 g (0.4 Mol) KMnO_4 zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden kräftig zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 2n HCl auf p_H 3 angesäuert und der Kolben in ein Eisbad gestellt. Durch die Lösung wird ein starker SO_2 -Strom geleitet. Nach völliger Entfärbung und Auflösen des MnO_2 -Niederschlags kristallisiert die organische Säure als flockiger, farbloser Niederschlag aus. Man lässt über Nacht im Eisschrank stehen. Die auskristallisierte Substanz wird abgesaugt und mit wenig Eiswasser gewaschen. Die Rohausbeute an 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(4) beträgt 2.50 g (99% d. Th.). Schmp. der aus heissem H_2O umkristallisierten Säure $208-210^\circ$. Es sind farblose, lange, locker verfilzte Nadeln.

3.128 mg Substanz ergaben 0.636 ccm N_2 bei 29° und 727 Torr
 $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (126.1) Ber. N 22.22 Gef. N 21.98.

Darstellung der lithiumorganischen Verbindungen

Reinigung der Lösungsmittel und Reagentien.

Brombenzol und n-Butylbromid trocknet man 1 Tag über P_2O_5 und fraktioniert. Den gereinigten Äther trocknet man mehrmals über eingepresstem Na-Draht.

Zur Apparatur gehört ein beheizbarer Kupferturm, um aus dem „nachgereinigten“ Bombenstickstoff die letzten Spuren Sauerstoff zu entfernen. Wir haben uns den Turm nach der Vorschrift von H. Lux⁶⁷⁾ selbst hergestellt. Die Bombe wird über ein Manometer im Nebenschluss und einen mit Paraffinöl gefüllten Blasen-zähler mit der Apparatur verbunden. Der Gasstrom wird von oben in den auf $200-220^\circ$ geheizten Kupferturm eingeleitet. Anschliessend streicht das Gas zur Trocknung im ersten Trockenturm über Natronkalk und KOH und im zweiten über P_2O_5 . Über einen Verteilerglasrechen kann es in die verschiedenen Reaktionsgefässe eingeleitet werden. Auf der anderen Seite dieses Glasrechens ist die Wasserstrahlpumpe über eine Wulff'sche Flasche und einen Trockenturm (CaCl_2)

angeschlossen. Man ist somit in der Lage die Reaktionskolben je nach Bedarf zu evakuieren oder mit Stickstoff zu beschicken.

Phenyllithium.

Die Darstellung wurde nach ⁷⁾ durchgeführt. Zur Gehaltsbestimmung der Reaktionslösung diente die Titration einer aliquoten, hydrolysierten Menge mit 0.1n HCl und Phenolphthalein. Die Ausbeuten betrugen 89-96% d. Th..

n-Butyllithium.

Wir arbeiteten nach ⁷⁾. Die dort angegebene Differenztitration ist sehr zeitabhängig und kann zu falschen Gehaltswerten führen, wenn man die vorgeschriebene Einwirkungszeit des Benzylchlorids (1 Min.) nicht sehr genau einhält. Wir erhielten Ausbeuten von 78-90% d. Th..

Vorbereitung der Apparatur.

Die Apparatur, in welcher sämtliche Umsetzungen durchgeführt werden, besteht aus einem dreifach-tubulierten 500 ccm-Schliffkolben, versehen mit Tropftrichter und Rückflusskühler, die beide gegen Aussenfeuchtigkeit mit CaCl₂-Rohren verschlossen werden. Auf den mittleren Ansatz kommt ein Quecksilberüberschuss, an welchem sich das Gaseinleitungsrohr für den N₂ befindet.

Vor jeder Reaktion wird die gesamte Glasapparatur im Vakuum mit entleuchteter Flamme auf 90-100° erhitzt. Nach dem Erkalten füllt man mit N₂, evakuiert erneut und erhitzt wieder mit dem Bunsenbrenner. Dies wird noch ein weiteres Mal wiederholt.

In dem so vorbereiteten Reaktionskolben werden dann die jeweiligen Umsetzungen durchgeführt. Die notwendige Vorratsbürette für die lithiumorganischen Lösungen wird in der gleichen Weise von Wasserspuren befreit.

I. Umsetzung von Pyrazol : Pyrazolyl-N-lithium und Pyrazolyl-N. 3-dilithium

a) Carboxylierung: Pyrazol-carbonsäure-(3).

1. Mit Phenyllithium (1:1).

Der Lösung von 6.80g (0.1 Mol) Pyrazol in 150 ccm Äther wird bei 20° innerhalb von 75 Min. 0.1 Mol Phenyllithiumlösung zugegeben. Es wird ein ganz geringer farbloser Niederschlag beobachtet. Nach der Zugabe noch 2 Stunden bei 20° weiterühren. Mit einem Tri/CO₂-Bad wird auf -70° gekühlt und das Reak-

tionsgemisch mit zerkleinertem Trockeneis carboxyliert. Nach dem Erwärmen des Kolbens auf 0° wird mit 100 ccm H₂O hydrolysiert und mit 2n HCl auf p_H 6 eingestellt.

Die Trennung in saure und basische Anteile ergibt keine Pyrazol-carbonsäure. Um das nicht umgesetzte Pyrazol zu gewinnen, muss man die vereinigten Mutterlaugen 24 Stunden bei p_H 7-8 mit Äther extrahieren. Es werden dann 6,75 g Pyrazol (99% d. Th.) isoliert, Schmp. 66-68°.

2. Mit Phenyllithium (1:2).

Bei diesem Versuch werden 6,80 g (100 mMol) Pyrazol in 150 ccm Äther gelöst. Unter dauerndem Rühren tropft man bei 20° in 2 Stunden 200 mMol Phenyllithium zu. Am Anfang tritt eine Trübung der Reaktionslösung auf, die aber nicht zur Niederschlagsbildung führt. Zur vollständigen Umsetzung wird anschliessend noch 2 Stunden bei derselben Temperatur weitergerührt. Nach dem Auftauen hydrolysiert man mit 200 ccm H₂O und säuert mit 2n HCl auf p_H 6 an. Die wässrige Schicht wird zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherphasen werden daraufhin mit 2n NaOH behandelt, um die Säurefraktion von der Neutralfraktion zu trennen. Für die Gewinnung der Säuren wird die alkalische Lösung mit konz. HCl angesäuert und mit Äther wiederholt ausgezogen. Die in der schwach sauren wässrigen Phase verbliebenen Basen werden nach Zugabe von Lauge bis p_H 8-9 in Äther aufgenommen. Die drei Ätherphasen werden entweder mit CaCl₂ oder Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird (meist im Vakuum) abgezogen. Die Aufarbeitung der Rückstände wird durch Umkristallisieren oder bei Flüssigkeiten durch fraktionierte Destillation vorgenommen.

Man erhält 5,40 g Pyrazol (79% d. Th.) zurück und isoliert 0,70 g Pyrazol-carbonsäure-(3) = 30% an umgesetzter Substanz. Die farblosen Prismen werden aus H₂O umkristallisiert und schmelzen bei 211-212°⁴²⁾.

3. Mit n-Butyllithium (1:2).

In den Reaktionskolben werden 0,14 Mol Butyllithiumlösung vorgelegt und auf -30° gekühlt. Hierauf tropft man unter ständigem Rühren eine Lösung von 4,70 g (70 mMol) Pyrazol in 100 ccm Äther zu. Die Eintropfdauer beträgt ungefähr 20 Min.. Es wird eine minimale Wärmetönung und ganz wenig Niederschlag beobachtet. Man rührt noch 2 Stunden bei -30°, um dann bei -70° mit gepulvertem Trockeneis zu carboxylieren. Die Hydrolyse wird nach dem Auftauen vorgenommen.

Die Aufarbeitung liefert in diesem Falle 4,15 g Pyrazol (88% d. Th.) zurück und 0,70 g Pyrazol-carbonsäure-(3) entsprechend 77% der umgesetzten Substanz, Schmp. 212-213°.

Die Verbindung wird in eine Ampulle eingeschmolzen und im Ölbad 15-20 Min. auf 220° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Röhrchen geöffnet und der Inhalt in abs. Alkohol aufgenommen und mit Pikrinsäure behandelt. Das Pikrat schmilzt bei 158-159° und ist mit jenem von Pyrazol identisch.

Decarboxylierung von Pyrazol-carbonsäuren.

Die Unterschiede beim Brenzen der verschiedenen substituierten Pyrazolcarbonsäuren sind nicht allzu gross, nur eines haben sie alle gemeinsam, sie sublimieren etwa ab 120°. Um sie zu decarboxylieren haben wir deshalb diese Verbindungen in kleine Ampullen eingeschmolzen und in einem Ölbad 15-20 Min. 10-20° über ihren Schmelzpunkt erhitzt.

Nach Öffnen der erkalteten Probe versetzt man mit abs. Alkohol und fällt das Pikrat. Der Vergleich der Kristallform, des Schmelzpunktes und eventuell der Mischschmelzpunkt gestatten dann eine genaue Bestimmung des vorliegenden Pyrazolderivates.

b) Versuch zur Umsetzung mit Benzophenon.

Mit Phenyllithium (1:1).

In 160 ccm Äther löst man 6.80 g Pyrazol (100 mMol) und versetzt innerhalb 1 Stunde mit 100 mMol Phenyllithium. Es tritt eine geringe Wärmetönung auf. Nach 3stünd. Rühren bei 20° werden 100 ccm Äther mit 18.2 g (100 mMol) Benzophenon langsam zu der Reaktionslösung zugetropft. Nach weiterem 2stündigem Rühren bei 20° wird hydrolysiert.

Aus den mit Äther extrahierten Neutral- und Basenanteil erhält man nach Entfernung des Lösungsmittels im Vak. 6.65 g Pyrazol (98% d. Th.). Es kann keine Carbinolbildung nachgewiesen werden.

II. Umsetzung von 1-Methylpyrazol : 1-Methylpyrazolyl-lithium-(5)

a) Carboxylierung: 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(5).

1. Mit Phenyllithium (1:1) bei 20°.

In den Kolben werden 100 ccm Äther und 8.2 g (0.1 Mol) Methylpyrazol bei 20° vorgelegt. Die Zutropfdauer von 100 mMol Phenyllithiumlösung beträgt 80 Min.. Schon bei den ersten Tropfen tritt eine Trübung auf, die im Laufe der Reaktion einen recht voluminösen, goldgelben Niederschlag von 1-Methylpyrazolyl-lithium-(5) bildet. Eine merkliche Wärmetönung wird nicht beobachtet.

In einem Tri/CO₂-Bad wird ein zweiter Dreihalskolben mit 200 ccm Äther und gepulvertem Trockeneis auf -70° abgekühlt. Zur Carboxylierung überführt man die ätherische Lösung des Reaktionskolbens unter N₂-Druck in den zweiten. Dieses Verfahren ist wegen der ausgefallenen Lithiumverbindung mit grossen Verlusten verbunden. Bei allen weiteren Umsetzungen wird deshalb durch Trockeneiszugabe in den Reaktionskolben carboxyliert.

Der Niederschlag des Li-Salzes der zugehörigen Säure ist farblos. Bei 0° wird mit 50 ccm H₂O hydrolysiert und mit 2n HCl schwach angesäuert. Beide Phasen zeigen eine schwach gelbe Färbung. Die übliche Aufarbeitung liefert 2.50 g = 30% d. Th. Ausgangsmaterial, 4.91 g 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(5) (56% an umgesetzter Substanz), 1.80 g Benzoesäure (15% d. Th.) und 0.9 g Diphenyl (12% d. Th.). Die erhaltene 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(5) schmilzt bei 222°, sublimiert ab 120° und zeigt eine deutliche Gasentwicklung beim Schmp.⁴⁴⁾. Die Substanz wird bei 65° und 20 Torr (P₂O₅) getrocknet.

3.899 mg Substanz ergaben 0.802 ccm N₂ bei 26° und 719 Torr.
C₅H₆N₂O₂ (126.1) Ber. N 22.22 Gef. N 22.22.

Bei später durchgeführten Testversuchen stellten wir bei der normalen Hydrolyse von 100 mMol Phenyllithiumlösung in 400 ccm H₂O und Titration mit 2n HCl (gegen Phenolphthalein) fest, dass der Gehalt an Diphenyl 0.65 g = 10% d. Th. beträgt. Carboxyliert man 100 mMol Phenyl-Li-Lösung in 100 ccm Äther bei -70° mit CO₂ und erhöht die Temperatur auf 20° und versetzt dann mit 10.1 ccm konc. HCl in 100 ccm H₂O, so erhält man ebenfalls 0.7 g Diphenyl = 9-10% d. Th.. Wir geben deshalb dieses Nebenprodukt bei den anderen Versuchsbeschreibungen nicht mehr gesondert an.

2. Mit Phenyllithium (1:1) bei erhöhter Temperatur (40°).

Vorgelegt wird eine Lösung von 8.2 g (0.1 Mol) 1-Methylpyrazol in 160 ccm Äther. Innerhalb von 60 Min. tropft man unter dauerndem Rühren langsam eine Lösung von 0.1 Mol Phenyllithium zu. Um eine vollständige Umsetzung zu gewährleisten, wird 1 Stunde auf dem Wasserbad auf 40-45° erwärmt. Nachher wird mit einem Tri/CO₂-Bad auf -70° (jeweils Badtemp.) abgekühlt und dann körniges Trockeneis zugegeben. Nach dem langsamen Auftauen wird mit der berechneten Menge HCl in 100 ccm H₂O hydrolysiert. Es wird in Säure-, Basen- und Neutralanteil getrennt.

Bei diesem Ansatz isolierten wir 3.0 g 1-Methylpyrazol (37% d. Th.) und 4.10 g 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(5) (51% an umgesetzter Substanz).

3. Mit Phenyllithium (1:2).

Wie bei den vorhergehenden Umsetzungen werden 8.2 g (0.1 Mol) Methylpyrazol in 100 ccm Äther gelöst und in 120 Min. mit 0.2 Mol Phenyllithium versetzt. Zu Anfang ist die Reaktion stark exotherm und kann bei schnellem Eintropfen zum Sieden des Äthers führen. Bei -70° wird mit zerkleinertem Trockeneis carboxyliert und nach dem Auftauen bei 20° mit der äquivalenten Menge HCl in 200 ccm H_2O zersetzt.

Die Ausbeute an 1-Methylpyrazol beträgt nach der schon beschriebenen Aufarbeitung 1.60 g (20% d. Th.) und 2.80 g 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(5) (28% an umgesetzter Substanz). Es wird keine Dicarbonsäure erhalten.

4. Mit n-Butyllithium (1:1).

In den Reaktionskolben, der in einem Tri/ CO_2 -Bad auf -20° gekühlt wird, gibt man eine Lösung von 8.2 g (0.1 Mol) Methylpyrazol in 200 ccm Äther. Anschliessend tropft man in 30 Min. 0.1 Mol n-Butyllithium zu. Die ausfallende Li-Verbindung ist hellgelb gefärbt. Nach beendeter Zugabe wird sofort auf -70° gekühlt und carboxyliert.

Bei der Aufarbeitung werden 0.85 g 1-Methylpyrazol (10% d. Th.) und 8.20 g 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(5) (73% an umgesetzter Substanz) isoliert.

b) Methylierung mit Dimethylsulfat: 1.5-Dimethylpyrazol.

1. Mit Phenyllithium (1:1).

Die Metallierung erfolgt durch Reaktion von 8.2 g (0.1 Mol) Methylpyrazol in 150 ccm Äther und Zugabe von 0.1 Mol Phenyllithium in 60 Min. bei 20° . Die gebildete Suspension wird $4\frac{1}{2}$ Stunden bei 20° gerührt. Dann lässt man 25.2 g (0.2 Mol) Dimethylsulfat mit 100 ccm Äther verdünnt, zutropfen. Die Reaktion ist sehr heftig und verläuft trotz Kühlung mit Eiswasser unter stetem Rückfluss. Zur vollständigen Umsetzung wird nach beendeter Zugabe noch 4 Stunden unter kräftigem Rühren im Wasserbad auf 40° erwärmt und über Nacht stehen gelassen. Nach der Hydrolyse wird die alkalische Lösung noch 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dreimaligem Ausschütteln mit Äther und Trocknen mit Na_2SO_4 wird über eine Mikrofüllkörperkolonne destilliert und es werden folgende vier Fraktionen aufgefangen: 4.95 g Sdp. $34-79^{\circ}$ (mit Refraktometer festgestellt 1.61 g Benzol), 3.85 g, Sdp. $83-115^{\circ}$ (Gemisch bis 0.7 g 1-Methylpyrazol und 3.05 g Benzol), 1.30 g 1-Methylpyrazol, Sdp. $124-126^{\circ}/20$ Torr und 5.70 g 1.5-Dimethylpyrazol, Sdp. $142-153^{\circ}$, n_D^{20} 1.4725. Pikrat $172-173^{\circ}$.

Die Ausbeuten sind: 1.37 g = 17% d. Th. Ausgangsmaterial und 6.70 g 1.5-Dimethylpyrazol (84% der umgesetzten Substanz),

2. Mit n-Butyllithium (1:1).

Bei diesem Ansatz wurde n-Butyllithium als Metallierungsagens verwendet. Die ätherische Lösung von 8,2 g (0,1 Mol) 1-Methylpyrazol wird auf -30° gekühlt und innerhalb von 30 Min. mit der stöchiometrischen Menge Butyllithium versetzt. Man rührt noch weitere 2 Stunden bei 20° . Im Anschluss daran werden 12,6 g (0,1 Mol) Dimethylsulfat mit 100 ccm Äther verdünnt und langsam zu der gelblichgrünen Reaktionsmischung zugetropft. Es setzt schon bei den ersten Tropfen eine starke Wärmeentwicklung ein. Nach der Methylierung ist der Niederschlag grauweiß gefärbt. Die Hydrolyse wird in der üblichen Weise durchgeführt und nach der Trennung und Fraktionierung über eine Mikrokolonie erhält man:

1. Fraktion -122° : Äther mit 0,5 g 1-Methylpyrazol (als Pikrat gefällt)
2. Fraktion $124-126^{\circ}$: 0,6 g 1-Methylpyrazol
3. Fraktion $145-155^{\circ}$: 7,10 g 1,5-Dimethylpyrazol

An Endprodukten werden isoliert: 1,10 g 1-Methylpyrazol (13% d. Th.) und 7,10 g 1,5-Dimethylpyrazol (86% an umgesetzter Substanz).

3. Mit n-Butyllithium (1:1) bei erhöhter Temperatur.

Bei einer Wiederholung wurde die Reaktionstemperatur um 5° höher gehalten. Die Ausbeute betrug 1,10 g 1-Methylpyrazol = 13% d. Th. und 7,05 g 1,5-Dimethylpyrazol entsprechend 85% an umgesetzter Substanz. (Fraktionen: Sdp. $123-126^{\circ}$, $145-150-155^{\circ}$).

4. Mit n-Butyllithium (1:1) bei tiefer Temperatur.

Zu 16,4 g (0,2 Mol) Methylpyrazol in 160 ccm Äther werden innerhalb 30 Min. bei -30° 0,2 Mol Butyllithium zugetropft und es wird noch 30 Min. bei -30° weitergerührt. Auch die Zugabe von 25,2 g (0,2 Mol) Dimethylsulfat in 100 ccm Äther wird bei -30° durchgeführt.

Die Aufarbeitung ergibt 1,95 g 1-Methylpyrazol (12% d. Th.) und 14,80 g reines 1,5-Dimethylpyrazol = 87% an umgesetzter Substanz.

c) Umsetzung mit Benzophenon: (1-Methylpyrazolyl-(5))-diphenylcarbinol.

1. Mit Phenyllithium metalliert.

In einem 500 ccm-Dreihalskolben werden 8,2 g (0,1 Mol) 1-Methylpyrazol in 150 ccm Äther gelöst. Dazu tropft man innerhalb 1 Stunde 0,1 Mol Phenyllithiumlösung. Der gebildete gelbe Niederschlag wird 4 Stunden bei 20° weitergerührt. Bei derselben Temperatur gibt man, in 100 ccm Äther gelöst, 18,2 g (100 mMol) Benzophenon langsam zu (30 Min.). Die auftretende Wärmetönung

ist gering; der Niederschlag färbt sich rötlich. Zur vollständigen Umsetzung wird noch 6 Stunden bei 20° gerührt und das Reaktionsgemisch über Nacht stehen gelassen. Mit 100 ccm H₂O wird hydrolysiert und mit 2n HCl auf p_H 6 angesäuert.

Die von der sauren Lösung abgetrennte Ätherschicht wird nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ im Vakuum eingeeengt, wobei bereits grosse, farblose Kristalle ausfallen (6.5 g). Beim Alkalisichstellen der wässrigen Schicht fallen wieder farblose Kristalle aus (2.0 g). Aus der Ätherschicht werden 15.75 g Rohprodukt erhalten. Die Beseitigung des in geringer Menge mitentstandenen Triphenylcarbinols wird durch wiederholtes Umkristallisieren aus Alkohol/H₂O-Gemisch (1:2) und aus Benzol erreicht. Die Extraktion der Mutterlauge bei p_H 7-8 ergibt 1.65 g 1-Methylpyrazol.

Als reine Endprodukte werden 1.65 g 1-Methylpyrazol (20% d. Th.) und 19.05 g (1-Methylpyrazolyl-(5))-diphenyl-carbinol (90% an umgesetzter Substanz) erhalten. Die Verbindung kristallisiert in farblosen, locker verfilzten Nadeln und kann aus Alkohol oder Benzol umkristallisiert werden. Mit konz. H₂SO₄ gibt sie eine orangefarbene Farbreaktion. Schmp. (aus Benzol) 162°. Der Schmelzpunkt mit Triphenylcarbinol wird um 25-30° erniedrigt.

Die Substanz war über P₂O₅ bei 65° und 20 Torr getrocknet worden.

4.628 mg Substanz ergaben 0.429 ccm N₂ bei 25° und 754 Torr
C₁₇H₁₆N₂O (264.3) Ber. N 10.60 Gef. N 10.54

Das Spektrum ist bei F. Wunsch (Dipl. Arb. 1958, S. 14) zu finden.

2. Mit n-Butyllithium metalliert.

In den Reaktionskolben legt man 90 ccm Äther und 0.1 Mol Butyllithium vor und kühlt auf -30°. Innerhalb von 30 Min. werden 8.2 g (0.1 Mol) Methylpyrazol, mit 100 ccm Äther verdünnt, hinzugeetropt. Anschliessend wird die Badtemperatur auf 20° gesteigert (90 Min.) und bei dieser Temperatur noch 3 Stunden weitergerührt. Der grauweisse Niederschlag ist sehr voluminös und färbt sich bei der Zugabe von 18.2 g (0.1 Mol) Benzophenon, in 100 ccm Äther gelöst, erst braun und gegen Ende der Reaktion grün. Bei dieser Reaktion tritt eine merkliche Wärmetönung auf. Nach 30 Min. Rühren bei 20° wird mit 100 ccm H₂O und 8.5 ccm konz. HCl hydrolysiert. Die Ätherschicht färbt sich rot.

Die Trennung wird durch Ausschütteln mit Äther und dann Einstellen auf p_H 6 durchgeführt. Dabei wird ein Niederschlag erhalten, der nach Umkristallisieren aus Benzol bereits rein ist. Für die Isolierung des 1-Methylpyrazols müssen die vereinigten Mutterlaugen bei p_H 8 mit Äther mindestens 20 Stunden extrahiert werden.

Nach der üblichen Aufarbeitung beträgt die Ausbeute an 1-Methylpyrazol 1.00 g (12% d. Th.) und 23.15 g (1-Methylpyrazolyl-(5))-diphenyl-carbinol (99% an umgesetzter Substanz). Das aus Benzol umkristallisierte Carbinol schmilzt zwischen 161-163°, über P_2O_5 getrocknet Schmp. 164°.

III. Umsetzung von 1-Phenylpyrazol : 1-Phenylpyrazolyl-lithium-(5) und seine Carboxylierung zu 1-Phenylpyrazol-carbonsäure-(5)

Mit Phenyllithium (1:1).

Man verdünnt im Reaktionskolben 14.4 g (100 mMol) Phenylpyrazol mit 200 ccm Äther. Dann werden innerhalb 1 Stunde 100 mMol Phenyllithiumlösung zugetropft. Nach einer anfänglichen Trübung bildet sich ein gelbes Lithiumprodukt. Man rührt noch 4 Stunden bei 20° und kühlt anschliessend die Reaktionsmischung in einem Kältebad auf -70°. Nach beendeter Carboxylierung mit festem CO_2 lässt man die Badtemperatur auf 20° steigen. Zur Hydrolyse setzt man 100 ccm H_2O und 8.5 ccm konz. HCl zu. Die Auftrennung führt man durch Ausschütteln der sauren Lösung mit Äther durch. Der Inhalt dieser Ätherschicht wird nochmals durch Ausschütteln mit gesättigter Bicarbonatlösung aufgetrennt (Benzoesäure bleibt im Äther). Die Mutterlaugen werden jeweils 8 Stunden bei p_H 8 und p_H 4 mit Äther extrahiert. Die Ätherauszüge werden mit Na_2SO_4 getrocknet und dann im Vakuum eingedampft.

Man erhält 3.70 g 1-Phenylpyrazol (26% d. Th.) zurück. Die Ausbeute an 1-Phenylpyrazol-carbonsäure-(5) beträgt 10.15 g entsprechend einem 73proz. Umsatz. Die gelblichen, glänzenden Nadeln schmelzen bei 185-186° ⁴⁷⁾.

Die Analysensubstanz wird bei 65° und 20 Torr über P_2O_5 getrocknet.

3.381 mg Substanz ergaben 0.461 ccm N_2 bei 26° und 726 Torr.
 $C_{10}H_8N_2O_2$ (188.2) Ber. N 14.89 Gef. N 14.87.

IV. Umsetzung von 1-Benzylpyrazol : 1-Benzylpyrazolyl-lithium-(5) und seine Carboxylierung zu 1-Benzylpyrazol-carbonsäure-(5)

1. Mit Phenyllithium (1:1).

15.8 g (0.1 Mol) Benzylpyrazol löst man in 150 ccm Äther und fügt innerhalb 1 Stunde 100 mMol Phenyllithium zu. Nach den ersten Tropfen tritt eine weisse Trübung auf, die zu einem voluminösen Niederschlag führt. Dieses Lithiumprodukt ist gelb und ähnelt jenem aus 1-Methylpyrazol. Nach 3stündigem Rühren bei 20° wird die Badtemperatur auf -70° gebracht und die Reaktionsmischung carboxyliert. Der Niederschlag wird dabei farblos. Die Hydrolyse wird

mit 100 ccm H_2O und 8.5 ccm konz. HCl durchgeführt. Die folgende Trennung ist wegen der schlechten Äther- und Wasserlöslichkeit der 1-Benzylpyrazol-carbonsäure recht schwierig.

Die Trennung wird in Säure-, Basen- und Neutralanteil vorgenommen. Der Neutralanteil wird durch Fraktionierung aufgearbeitet, wobei 2,40 g 1-Benzylpyrazol erhalten werden. Bei der Extraktion der Mutterlauge von $p_{\text{H}} 8$ erhält man noch 0,70 g 1-Benzylpyrazol. Die Säurefraktion wird nochmals in 2n NaOH aufgenommen und mit konz. HCl angesäuert. Die ausfallende Säure wird abfiltriert und in einem Soxhlet mit CHCl_3 extrahiert. Das Lösungsmittel wird eingeeengt und man erhält die noch nicht bekannte 1-Benzylpyrazol-carbonsäure-(5).

Als Endprodukte isoliert man 3,10 g 1-Benzylpyrazol (20% d. Th.) und 11,05 g 1-Benzylpyrazol-carbonsäure-(5) = 71% an umgesetzter Substanz. Die farblosen, glänzenden Prismen schmelzen bei 171-172°. Umkristallisiert wird aus heissem H_2O mit etwas Alkohol oder aus CHCl_3 . Die Verbindung ist löslich in Aceton, Alkohol und CHCl_3 , schwerlöslich in Methylenchlorid und unlöslich in Benzol und Petroläther.

Die Substanz wird für die Analyse bei 65° und 20 Torr über P_2O_5 getrocknet.

3,710 mg Substanz ergaben 0,483 ccm N_2 bei 27° und 716 Torr.
 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (202,2) Ber. N 13,86 Gef. N 13,96.

Decarboxylierung der 1-Benzylpyrazol-carbonsäure-(5)

Die Säure wird in eine Ampulle eingeschmolzen und im Ölbad 20 Min. auf 180-200° erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Inhalt in abs. Alkohol aufgenommen und das Pikrat gefällt, Schmp. 112-113,5° (1-Benzylpyrazol-Pikrat). Der Mischschmelzpunkt ergibt keine Depression.

Versuche zur Abspaltung der Benzylgruppe aus der 1-Stellung

a) Mit PtO_2 und Wasserstoff.

Wir versuchten 3 g (15 mMol) 1-Benzylpyrazol-carbonsäure-(5) in 100 ccm abs. Alkohol mit PtO_2 als Katalysator zu hydrieren. Nach der Aufarbeitung isolierten wir jedoch quantitativ das Ausgangsmaterial.

b) Mit Pd/Tierkohle und Wasserstoff.

1,55 g (7,5 mMol) 1-Benzylpyrazol-carbonsäure-(5) wurden in 100 ccm reinem Äthanol gelöst und Pd/Tierkohle als Katalysator verwendet. Auch bei diesem Versuch erhielten wir die unveränderte Säure vom Schmp. 170-172° (aus CHCl_3) zurück.

c) Mit Natrium in flüssigem Ammoniak ⁴⁸⁾.

In ein grosses Reagenzglas (3-4 cm Durchmesser), das man in einem Dewargefäss auf -50° abkühlt, werden 70 ccm NH_3 kondensiert. Darin löst man 0,8 g (4 mMol) 1-Benzylpyrazol-carbonsäure und setzt so lange kleine Stückchen Natriummetall zu, bis eine bleibende Blaufärbung erreicht ist (0,5-1 g Na). Nach einer Reaktionsdauer von 30 Min. bei -40° wird 1 g NH_4Cl zugegeben und das Reaktionsgefäss aus dem Kältebad entfernt. Nachdem das NH_3 durch die langsame Erwärmung beseitigt ist, wird der Rückstand in 200 ccm 2n NaOH aufgenommen. Diese Lösung säuert man mit 2n HCl auf pH 4-5 an und perforiert etwa 3 Stunden mit Äther. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Kristallkuchen aus H_2O umkristallisiert. Im Exsiccator wird die Substanz über P_2O_5 getrocknet. Die Ausbeute beträgt 0,38 g reine Pyrazol-carbonsäure-(3) (87% d. Th.) vom Schmp. $211-212^{\circ}$.

V. Umsetzungen von 1.5-Dimethylpyrazol

a) Carboxylierung.

Mit Phenyllithium (1:1)

Man versetzt innerhalb 1 Stunde eine Lösung von 9,60 g (100 mMol) Dimethylpyrazol (nach Rojahn hergestellt) ⁴⁴⁾ in 150 ccm Äther mit 100 mMol Phenyllithium. Es bildet sich erst ein farbloser Niederschlag, der gegen Ende der Reaktion gelb wird. Man rührt noch 3 Stunden bei 20° und kühlt für die Carboxylierung auf -70° . Bei 0° wird dann sauer hydrolysiert und die Reaktionsprodukte isoliert.

Wir erhielten 5,80 g 1.5-Dimethylpyrazol (60% d. Th.) und 4,70 g 1.3-Dimethylpyrazol-carbonsäure-(5) entsprechend 85% an umgesetzter Substanz. Die Substanz wird aus CHCl_3 oder aus CHCl_3 /Petroläther umkristallisiert. Für die Analyse wird die Verbindung 3 Stunden im Kölbchen, mit Rückflusskühler und CaCl_2 -Rohr versehen, auf 40° erhitzt und dann nochmals umkristallisiert, Schmp. $207-208^{\circ}$ ⁴⁹⁾.

Die Substanz wird über P_2O_5 bei 65° und 20 Torr getrocknet.

4,822 mg Substanz ergaben 0,892 ccm N_2 bei 26° und 722 Torr
 $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (140,1) Ber. N 19,99 Gef. N 20,06.

Die Decarboxylierung der Säure liefert nach dem Aufnehmen in abs. Alkohol und Versetzen mit Pikrinsäure ein Pikrat, Schmp. $137-138^{\circ}$ ^{44,49)}; es handelt sich um das 1.3-Dimethylpyrazol-Pikrat.

Um die Säure zu identifizieren, haben wir 400 mg Substanz in 20 ccm Alkohol gelöst und mit 460 mg Brom (1.8 ccm einer Lösung von 2.82 g in 10 ccm Alkohol) bei 20° behandelt, den Niederschlag abfiltriert und mit wenig H₂O gewaschen. Es sind farblose, kurze Nadeln mit einem Schmp. von 234-234.5°⁴⁹⁾. Der Mischschmelzpunkt mit der bromierten 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(5) (erhalten durch Metallierung und Carboxylierung von 1-Methylpyrazol), wird nicht gehalten.

Mit n-Butyllithium (1:2).

Zu diesem Ansatz wurde 1.5-Dimethylpyrazol, das über 1-Methylpyrazolyl-lithium-(5) synthetisiert worden war, verwendet.

Eine Lösung von 6.80 g (71 mMol) 1.5-Dimethylpyrazol in 160 ccm Äther wird mit 142 mMol Butyllithium bei -30° innerhalb von 1 Stunde versetzt. Man rührt noch 3 Stunden weiter und kühlt erneut auf -70° ab. Durch Zugabe von festem CO₂ in den Reaktionskolben wird carboxyliert. Man entfernt das Kältebad und lässt auf 0° erwärmen. Mit 200 ccm H₂O und 17 ccm HCl wird hydrolysiert.

Wir erhielten 6.15 g 1.5-Dimethylpyrazol (91% d. Th.) zurück und konnten keine stickstoffhaltige Säure isolieren.

Oxydation der 1.3-Dimethylpyrazol-carbonsäure-(5) zu 1-Methylpyrazol-dicarbonsäure-(3.5)

In einem 100 ccm Mikrokölbchen mit Rückflusskühler löst man in 50 ccm H₂O 350 mg (2.5 mMol) 1.3-Dimethylpyrazol-carbonsäure. Nach Hinzufügen von 2.3 ccm 2n NaOH und 1.6 g (10.1 mMol) KMnO₄ wird die Lösung zum Sieden gebracht. Die erkaltete Reaktionsmischung wird mit konz. HCl angesäuert und dann in einem Eisbad gekühlt. Durch Einleiten eines kräftigen SO₂-Stromes wird das MnO₂ reduziert. Die Lösung stellt man 1-2 Stunden in den Eisschrank, um die organische Säure auszufällen. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit wenig Eiswasser gewaschen. Die rohe Säure wird aus heissem H₂O umkristallisiert und im Vakuumexsiccator über P₂O₅ getrocknet, Schmp. 249.5-250°.

Die farblosen Nadeln sublimieren etwa ab 120° und decarboxylieren kurz über dem Schmelzpunkt. Der Mischschmelzpunkt mit der aus 1.3.5-Trimethylpyrazol durch Oxydation erhaltenen 1-Methylpyrazol-dicarbonsäure-(3.5) wird gehalten. Der Mischschmelzpunkt mit der aus 1.5-Dimethyl-4-brompyrazol hergestellten Säure, die ebenfalls oxydiert wurde zur 1-Methylpyrazol-dicarbonsäure-(4.5)), gibt eine Schmelzpunktsdepression von 20°.

Für die Analyse wird die Substanz über P_2O_5 bei 100° und 20 Torr getrocknet.

3,889 mg Substanz ergaben 0,591 ccm N_2 bei 25° und 717 Torr
 $C_6H_6N_2O_4$ (170,1) Ber. N 16,47 Gef. N 16,42.

VI. Umsetzungen von 1.3.5-Trimethylpyrazol

a) Carboxylierung.

1. Mit Phenyllithium (1:1).

Der Versuch wurde mit 11,0 g (0,1 Mol) Trimethylpyrazol in 180 ccm Äther durchgeführt. Bei 20° wurden im Laufe von 90 Min. unter ständigem Rühren 100 ccm 1molare Phenyllithiumlösung zugesetzt. Nach 3 Stunden bei 20° wurde die Suspension in einem Kältebad auf -70° gekühlt. Zur Carboxylierung wurde Trockeneis hinzugefügt und es bildete sich ein farbloser Niederschlag. Die Hydrolyse wurde mit 100 ccm H_2O und 8,5 ccm konz. HCl vorgenommen. Die Mutterlaugen wurden sowohl sauer als auch basisch je 20 Stunden mit Äther extrahiert.

Isoliert wurden 2,90 g 1.3.5-Trimethylpyrazol (26% d. Th.) und keine stickstoffhaltige Säure. Die Ausbeute an Benzoesäure betrug 3,70 g (41% d. Th.).

2. Mit n-Butyllithium (1:2).

In 150 ccm Äther wurden 16,7 g (157 mMol) Trimethylpyrazol unter ständigem Rühren in 115 Min. mit 314 mMol Butyllithium versetzt. Es bildete sich ein geringer weissgrauer Niederschlag, der noch 2 Stunden bei -30° weitergeführt wurde. Zur Carboxylierung mit festem CO_2 wurde der Reaktionskolben auf -70° gekühlt. Am nächsten Tag wurde hydrolysiert und die Reaktionslösung aufgearbeitet.

Es wurden 5,10 g reines Trimethylpyrazol (31% d. Th.) zurückgewonnen, es konnte wiederum keine stickstoffhaltige Säure nachgewiesen werden.

b) Oxydation von 1.3.5-Trimethylpyrazol zu 1-Methylpyrazol-dicarbonsäure-(3.5).

Wir behandelten die Lösung von 1,10 g (10 mMol) Trimethylpyrazol in 100 ccm H_2O mit 2 ccm 2n NaOH und 6,4 g (40,5 mMol) $KMnO_4$ 2 Stunden in der Siedehitze. Nach dem Abkühlen wird mit konz. HCl angesäuert und ein kräftiger SO_2 -Strom durch die Lösung geleitet. Man stellt das Reaktionsgemisch zum Auskristallisieren in den Eisschrank. Der farblose Niederschlag wird abgenutscht und mit Eiswasser gewaschen. Das Rohprodukt schmilzt bei $240-244^\circ$. Die Substanz sublimiert etwa ab 120° und sintert bei 200° . Sie wird aus heissem H_2O umkristallisiert und über P_2O_5 getrocknet, Schmp. 249° .

Zur Analyse wird bei 100° und 20 Torr über P_2O_5 getrocknet.

3. 209 mg Substanz ergaben 0.499 ccm N_2 bei 25° und 717 Torr
 $C_6H_6N_2O_4$ (170.1) Ber. N 16.47 Gef. N 16.80.

Das UV-Absorptionsspektrum ist im Anhang zum experimentellen Teil aufgeführt.

VII. Umsetzungen von 1-Methyl-4-brompyrazol

a) Carboxylierung.

1. Mit Phenyllithium (1:1).

Setzt man 15.5 g (96 mMol) Methylbrompyrazol, in 150 ccm Äther gelöst, mit 96 mMol Phenyllithium um, so fällt eine gelbe Li-Verbindung aus. Nach 1 Stunde Reaktionszeit bei 20° wird der Kolben in einem Kältebad auf -70° gekühlt und der Inhalt mit gepulvertem CO_2 behandelt. Nachdem der Kolben wieder 20° erreicht hat, wird das Li-Salz zersetzt. Bei diesem Ansatz war die Trennung mit Schwierigkeiten verbunden, da wir im Säureanteil ein Gemisch von Säuren erhalten hatten.

Der Basen- und der Neutralanteil, die man durch Ausschütteln der entsprechenden wässrigen Phasen mit Äther erhalten hat, werden durch fraktionierte Destillation aufgearbeitet. Den festen Rückstand des Säureanteils versuchten wir durch Sublimation zu reinigen, was jedoch nicht vollständig gelang. Es ist vorteilhafter durch Umkristallisieren aus H_2O eine Trennung der 1-Methyl-4-brompyrazol-carbonsäure-(5) von der Benzoesäure durchzuführen. Die Mutterlaugen werden jeweils 20 Stunden bei p_H 4 und p_H 8 mit Äther extrahiert.

An reinen Endprodukten isolierten wir 0.90 g 1-Methylpyrazol (11% d. Th.) und 0.70 g 1-Methyl-4-brompyrazol (9% d. Th.) und 3.55 g 1-Methyl-4-brompyrazol-carbonsäure-(5) = 22% an umgesetzter Substanz. Der farblose, amorphe Niederschlag wird aus H_2O umkristallisiert und bildet farblose Nadeln, die bei 238-239° schmelzen. Zum Vergleich haben wir 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(5) in Alkohol der direkten Einwirkung von Brom unterworfen. Die erhaltene 1-Methyl-4-brompyrazol-carbonsäure-(5) hielt mit der hier isolierten Säure den Mischschmelzpunkt.

Die Substanz wird über P_2O_5 bei 65° und 20 Torr getrocknet.

3.758 mg Substanz ergaben 0.486 ccm N_2 bei 24° und 715 Torr
 $C_5H_5BrN_2O_2$ (205.0) Ber. N 13.67 Gef. N 13.98.

Die decarboxylierte Säure gibt ein Pikrat, das bei 93-95° schmilzt. Es handelt sich um das 1-Methyl-4-brompyrazol-Pikrat.

2. Mit Phenyllithium (1:1).

Ausgangsprodukte dieses Ansatzes:

16.1 g (0.1 Mol) 1-Methyl-4-brompyrazol in 150 ccm Äther
0.1 Mol Phenyllithiumlösung.

Die Eintropfdauer beträgt 90 Min.. Es bildet sich bereits bei den ersten Tropfen ein dicker, gelbbrauner Niederschlag. Nach der Carboxylierung bei -70° ist die Suspension farblos und sie wird bei 20° mit 100 ccm H_2O und 8.5 ccm konz. HCl zerlegt.

Aus der Neutralfraktion werden durch fraktionierte Destillation isoliert: 6.05 g (39% d. Th.) Brombenzol und 4.50 g 1-Methyl-4-brompyrazol (28% d. Th.). Die Basenfraktion enthält 1.45 g 1-Methylpyrazol (29% d. Th.).

Die Säurefraktion besteht aus einem Gemisch von Benzoesäure und verschiedenen Pyrazolcarbonsäuren. Aus der ätherischen Lösung werden 1.10 g Benzoesäure (9% d. Th.) durch Ausschütteln mit Bicarbonatlösung isoliert. Aus dem Gemisch der N-haltigen Säuren (9.10 g) lässt sich ein Teil der in H_2O schwerlöslichen 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(4) (siehe S. 22) vom Schmp. $208-209^{\circ}$ (Zers.) abtrennen. Der Mischschmelzpunkt mit 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(4) (hergestellt durch Oxydation von 1.4-Dimethylpyrazol) ergibt keine Erniedrigung.

Die leichter wasserlösliche Säure vom Schmp. $232-234^{\circ}$ ist 1-Methyl-4-brompyrazol-carbonsäure-(5). Die Analysensubstanz war nicht ganz rein, sie wurde bei 65° und 20 Torr über P_2O_5 getrocknet.

2.812 mg Substanz ergaben 0.359 ccm N_2 bei 23° und 724 Torr
 $C_5H_5BrN_2O_2$ (205.0) Ber. N 13.67 Gef. N 14.03.

Der Mischschmelzpunkt, mit der aus 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(5) durch Bromierung erhaltenen Säure, ergibt mit der hier isolierten keine Depression.

3. Mit Phenyllithium (1:2).

Vorlage im Reaktionskolben:

16.1 g (0.1 Mol) 1-Methyl-4-brompyrazol
150 ccm Äther
0.2 Mol Phenyllithiumlösung.

Die Zugabe erfolgt innerhalb 30 Min.. Es entsteht eine voluminöse, bräunliche Li-Verbindung. Man verdünnt deshalb die Suspension mit weiteren 50 ccm Äther und rührt kräftig weiter.

Nach der Zugabe wird der Reaktionskolben in einem Tri/CO_2 -Bad sofort auf -70° abgekühlt. Mit gepulvertem Trockeneis wird carboxyliert. Man lässt die Badtemperatur langsam auf 0° steigen. Während die Hydrolyse wird das

Reaktionsgefäß in einem Eis-Wasserbad auf 0° gekühlt. Die Auftrennung erfolgte wie üblich in Säuren-, Basen- und Neutralanteil und die wässrigen Lösungen wurden bei p_H 8 und p_H 4 jeweils 20 Stunden mit Äther perforiert.

Wir erhielten 1.10 g 1-Methylpyrazol (13% d. Th.), 1.0 g Diphenyl (7% d. Th.), 11.95 g Brombenzol (76% auf eingesetztes Brompyrazol berechnet bzw. 38% auf Phenyllithium) und 3.10 g Benzol (20% auf Phenyllithium).

Das Gemisch der nach dem Ansäuern durch Ausschütteln mit Äther erhältlichen Säuren wird zweimal aus H_2O umkristallisiert: A (15.7 g).

Durch erschöpfendes Extrahieren der Wasserphase mit Äther wird eine zweite Säurefraktion erhalten. Auch diese wird zweimal aus H_2O umkristallisiert: B (8.60 g).

Die Zusammensetzung der Fraktionen A und B wird aus der Elementaranalyse errechnet.

A: 4.534 mg Substanz ergaben 0.83 mg CO_2 und 176 mg H_2O
19.40 mg Substanz verbrauchten 1.16 ccm n/50 $AgNO_3$
4.594 mg Substanz ergaben 0.151 ccm N_2 bei 27° und 742 Torr
Gef. C 59.17 H 4.34 Br 9.56 N 3.64

B: 4.520 mg Substanz ergaben 7.75 mg CO_2 und 1.91 mg H_2O
28.17 mg Substanz verbrauchten 0.37 ccm n/50 $AgNO_3$
4.596 mg Substanz ergaben 0.867 ccm N_2 bei 26° und 739 Torr
Gef. C 46.79 H 4.73 Br 2.10 N 20.94

Berechnung für die Säuren:

$C_5H_5BrN_2O_2$ (205.0)	Ber. C 29.29 H 2.44 Br 38.99 N 13.67
$C_5H_6N_2O_2$ (126.1)	Ber. C 47.63 H 4.76 N 22.22
$C_7H_6O_2$ (122.1)	Ber. C 68.85 H 4.92

Für A: 75% Benzoesäure
25% 1-Methyl-4-brompyrazol-carbonsäure-(5)

Für B: 92% 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(4)
6% 1-Methyl-4-brompyrazol-carbonsäure-(5)
2% Benzoesäure.

Damit sind also folgende Säuren erfasst (bezogen auf eingesetzte Verbindung):

7.9 g 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(4) = 63% d. Th.
4.44 g 1-Methyl-4-brompyrazol-carbonsäure-(5) = 22% d. Th.
11.80 g Benzoesäure = 48% d. Th.

Auf die einzelnen Ausgangsstoffe bezogen, ergeben sich die folgenden Resultate:

Auf Brom:	Brombenzol + 1-Methyl-4-brompyrazol-carbonsäure-(5) =	98%
Auf Pyrazol:	1-Methylpyrazol + 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(4) + 1-Methyl-4-brompyrazol-carbonsäure-(5) =	98%
Auf Phenyl-Li:	Benzoesäure + Brombenzol + Benzol =	106%

4. Mit n-Butyllithium (1:1).

Es werden 15,4 g (96 mMol) Methylbrompyrazol in 150 ccm Äther bei -30° innerhalb 70 Min. mit 0,1 Mol Butyllithium versetzt. Es bildet sich ein weisser Niederschlag, der sich gegen Ende der Reaktion gelb färbt. Es wird 100 Min. bei -30° weitergerührt. In einem Tri/ CO_2 -Bad wird der Reaktionskolben auf -70° gekühlt und mit festem CO_2 behandelt. Über Nacht wird die Temperatur auf 20° gesteigert und am nächsten Tag mit $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ hydrolysiert. Die Aufarbeitung erfolgte in der üblichen Weise in Basen- und Säureanteile.

Die Ausbeute beträgt an 1-Methylpyrazol 0,30 g (37% d. Th.) und 9,00 g 1-Methylpyrazol-carbonsäure-(4) = 83% an umgesetzter Substanz. Die farblosen, langen Nadeln schmelzen zwischen $207,5$ - $208,5^{\circ}$. Die Substanz wird über P_2O_5 bei 100° und 20 Torr getrocknet.

3,128 mg Substanz ergaben 0,636 ccm N_2 bei 29° und 727 Torr
 $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ (126,1) Ber. N 22,22 Gef. N 21,98.

VIII. Umsetzung von 4-Brompyrazol : 4-Brompyrazolyl-dilithium-(N. 3) und seine Carboxylierung

1. Mit Phenyllithium (1:1) bei 20° .

Als Ausgangsprodukte werden eingesetzt:

14,7 g (0,1 Mol) 4-Brompyrazol in 200 ccm Äther und
107 ccm 0,935-molarer (0,1 Mol) Phenyllithiumlösung.

Nach 90 Min. ist das Zutropfen beendet. Es wird weder eine Wärmetönung, noch die Bildung eines Niederschlages beobachtet. Man lässt noch 1 Stunde bei 20° weiterreagieren und carboxyliert bei -70° (Badtemperatur) mit zerkleinertem Trockeneis. Nach dem Auftauen wird die Reaktionslösung sauer hydrolysiert. Die Mutterlaugen perforiert man jeweils 20 Stunden bei $p_{\text{H}} 8$ und $p_{\text{H}} 4$.

Man erhält 11,50 g 4-Brompyrazol (78% d. Th.) zurück. Es ist keine Pyrazol-carbonsäure entstanden.

2. Mit Phenyllithium (1:2) bei 20°.

Vorlage im Reaktionskolben:

14.7 g (0.1 Mol) 4-Brompyrazol in 150 ccm Äther.

Innerhalb von 80 Min. versetzt man die Lösung mit 0.2 Mol Phenyllithiumlösung. Es bildet sich kein Niederschlag und die Wärmetönung ist kaum erwähnenswert. Erst bei der Zugabe des 2. Äquivalents tritt eine Farbvertiefung der Lösung auf. Man rührt noch 3 Stunden bei 20° und setzt bei -70° (Badtemperatur) festes CO₂ zu.

Die Hydrolyse und die Trennung liefert 7.60 g 4-Brompyrazol (52% d. Th.) und 6.60 g 4-Brompyrazolcarbonsäure-(3)⁵¹ = 72% an umgesetzter Substanz. Die farblosen, glänzenden Nadeln schmelzen unter gleichzeitiger Zersetzung bei 237.5-239.5° und sublimieren ab 130°.

Die Substanz wird bei 65° und 20 Torr über P₂O₅ getrocknet.

4.048 mg Substanz ergaben 0.538 ccm N₂ bei 26° und 726 Torr
C₄H₃BrN₂O₂ (191.0) Ber. N 14.67 Gef. N 14.49.

Wird die Säure im geschlossenen Rohr 30 Min. im Ölbad auf 250° erhitzt, so decarboxyliert sie und man erhält nach dem Aufnehmen in abs. Alkohol und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum 4-Brompyrazol, Schmp. 96-97°.

3. Mit Phenyllithium (1:2) bei erhöhter Temperatur (40°).

Führt man den gleichen Ansatz so durch, dass man während des Eintropfens (2 Stunden) den Reaktionskolben in einem Wasserbad auf 40° erwärmt, dann noch 1 Stunde bei 40° rührt und anschliessend bei -70° carboxyliert, so erhält man 11.1 g 4-Brompyrazol (76% d. Th.) zurück und 1.13 g 4-Brompyrazolcarbonsäure-(3), das sind 24% an umgesetzter Substanz, mit dem Schmp. 238.5-239.5° (Zers.).

4. Mit Phenyllithium (1:3) in Gegenwart von Piperidin.

In den Reaktionskolben werden 225 mMol Phenyllithiumlösung vorgelegt und in einem Wasserbad auf 40° erwärmt. Eine Lösung von 11.0 g (75 mMol) Brompyrazol in 100 ccm Äther wird im Laufe von 2 Stunden eingetropft. Zu Beginn tritt eine geringe Wärmetönung auf. Unter dauerndem Rühren setzt man die Erwärmung des Reaktionsgemisches 4 Stunden fort. Nach Zusatz von 1.7 g Piperidin wird noch 3 Stunden bei erhöhter Temperatur weitergerührt. Bei -70° wird carboxyliert und nach Erreichen von 20° die Hydrolyse durchgeführt. Danach trennt man die Reaktionsprodukte in der üblichen Weise. Dies wird erschwert durch die mitentstandenen dunkelbraunen Schmierer. Die wässrige Phase wird 8 Stunden mit Äther perforiert.

Es ergaben sich 5.15 g 4-Brompyrazol (47% d. Th.) und 4.65 g 4-Brompyrazol-carbonsäure-(3) = 76% an umgesetzter Substanz.

5. Mit Butyllithium (1:1).

Zu dieser Umsetzung werden 13.8 g (94 mMol) Brompyrazol, in 150 ccm Äther gelöst, eingesetzt. Bei einer Badtemperatur von -30° tropft man in 30 Min. die berechnete Menge Butyllithium zu. Die auftretende Trübung der Lösung ist minimal. Es wird noch 2 Stunden bei der tiefen Temperatur gerührt. Durch Einwirkung von festem CO_2 wird das farblose Li-Salz der Säure erhalten. Die Suspension bleibt über Nacht bei 20° stehen und wird am nächsten Tag hydrolysiert und aufgetrennt.

Es werden 7.05 g 4-Brompyrazol (51% d. Th.) zurückgewonnen. Im sauren Anteil der Aufarbeitung sind 4.65 g einer farblosen Substanz erhalten, die als Gemisch der 4-Brompyrazol-carbonsäure-(3)^{5 1)} und der Pyrazol-carbonsäure-(4)^{6 1, 6 8)} identifiziert werden konnte. Die vollständige Trennung war wegen der ähnlichen Löslichkeitsverhältnisse nicht möglich. Aus den Analysenwerten lässt sich der prozentuale Anteil der Säuren berechnen. Er beträgt rund 60% Pyrazol-carbonsäure-(4) und 40% 4-Brompyrazol-carbonsäure-(3).

Die Analysensubstanzen wurden über P_2O_5 bei 100° und 20 Torr getrocknet.

4.466 mg Substanz ergaben 5.86 mg CO_2 und 1.30 mg H_2O

11.41 mg Substanz verbrauchten 1.17 ccm n/50 AgNO_3

3.429 mg Substanz ergaben 0.626 ccm N_2 bei 26° und 726 Torr

$\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$ (112.1) Ber. C 42.85 H 3.60 Br N 24.95

$\text{C}_4\text{H}_3\text{BrN}_2\text{O}_2$ (191.0) Ber. C 25.15 H 1.58 Br 41.84 N 14.67

Gef. C 35.81 H 3.26 Br 16.39 N 19.91.

6. Mit Butyllithium (1:2).

In 150 ccm Äther werden 14.7 g (0.1 Mol) Brompyrazol bei -20° gelöst und mit 0.2 Mol Butyllithiumlösung im Verlauf von 30 Min. versetzt. Man kühlt sofort auf -70° , gibt gepulvertes Trockeneis in die Reaktionsmischung und lässt die Badtemperatur langsam auf 20° ansteigen. Mit der stöchiometrischen Menge HCl und H_2O wird hydrolysiert und in die verschiedenen Anteile aufgetrennt. Die wässrigen Phasen werden mit Äther 24 Stunden extrahiert.

Man erhält auf diese Weise 3.4 g 4-Brompyrazol (23% d. Th.) und 8.05 g Pyrazolcarbonsäure-(4)^{6 1, 6 8)} entsprechend 94% an umgesetzter Substanz. Die Verbindung zersetzt sich bei $275\text{--}276^{\circ}$ und sublimiert ab 130° . Sie wird aus H_2O umkristallisiert.

Die Analysensubstanz wird bei 100° und 20 Torr über P_2O_5 getrocknet.

3.676 mg Substanz ergaben 0,830 ccm N_2 bei 26° und 726 Torr
 $C_4H_4N_2O_2$ (112.1) Ber. N 24.95 Gef. N 24.62.

IX. Umsetzungen von 3,4-Dibrompyrazol

a) Carboxylierung.

1. Mit n-Butyllithium (1:3).

Wir lösten in 100 ccm Äther 18.7 g (83 mMol) Dibrompyrazol und kühlten den Reaktionskolben im Kältebad auf -30°. Innerhalb von 75 Min. werden 249 mMol Butyllithiumlösung zutropft. Die Reaktion ist exotherm und führt nach Zugabe des 1. Äquivalents Butyllithium zur Bildung einer farblosen Lithiumverbindung. Bei -30° wird noch 2 Stunden weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf -70° gekühlt. Die Carboxylierung mit gepulvertem Trockeneis ist bei diesem Versuch besonders heftig verlaufen. Über Nacht lässt man im Kältebad stehen und rührt anschliessend noch 1 Stunde kräftig durch. Der gallerartige Kolbeninhalt wird nach der sauren Hydrolyse in Basen-, Neutral- und Säureanteil getrennt. Die saure, wässrige Phase wird 12 Stunden im Perforator mit Äther extrahiert.

Man erhält 0.60 g Dibrompyrazol (5% d. Th.) zurück und 6.00 g 3-Brompyrazol-carbonsäure-(4). Es sind farblose, glänzende Nadeln, Schmp. 236-238°. Die Verbindung wird öfters aus H_2O unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert, Schmp. 238-240°.

Durch Decarboxylierung der Säure erhält man einen festen Rückstand, Schmp. 90-96°, dessen Menge für die weitere Reinigung nicht ausreichte. Er bildet kein Pikrat.

2. Mit n-Butyllithium (1:3).

In den Kolben werden vorgelegt:

7.55 g (33 mMol) 3,4-Dibrompyrazol in
180 ccm Äther.

Bei -35° werden im Laufe von 30 Min. 100 mMol Butyllithiumlösung zutropft. Man rührt noch 180 Min. bei -30° weiter. Die Carboxylierung wird mit festem CO_2 bei -70° durchgeführt. Die Aufarbeitung erfolgte in der üblichen Weise.

Wir isolierten 3.10 g rohe 3-Brom-pyrazol-carbonsäure-(4), Schmp. 218^o. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus H₂O mit Tierkohle erhält man 1.75 g vom Schmp. 240^o. Es sind farblose Nadeln, die für die Analyse über P₂O₅ bei 56^o und 3 Torr getrocknet werden.

7.553 mg Substanz verbrauchten 2.04 ccm n/50 AgNO₃
C₄H₃BrN₂O₂ (191.0) Ber. Br 41.84 Gef. Br 43.16

Die Substanz ist trotz vielfachen Umkristallisierens nicht rein.

X. Umsetzung von 3.4.5-Tribrompyrazol

a) Carboxylierung.

Mit n-Butyllithium (1:4).

Zu 30.5 g (100 mMol) Tribrompyrazol in 100 ccm Äther werden bei -30^o 400 mMol Butyllithiumlösung schnell zugegeben (75 Min.). Die Reaktion ist exotherm und bei der Zugabe des 2. Äquivalents bildet sich ein farbloser Niederschlag. Es wird noch 4 Stunden bei -30^o weitergerührt und dann bei -70^o Badtemperatur festes CO₂ zugesetzt. Über Nacht lässt man im Kältebad stehen. Am nächsten Tag wird das Gemisch noch 1 Stunde kräftig gerührt und dann hydrolysiert. Bei der Trennung fällt beim Ansäuern auf p_H 5 bereits eine Carbonsäure aus. Man filtriert sie ab und perforiert die wässrige Lösung 12 Stunden mit Äther.

Es konnte keine stickstoffhaltige Base isoliert werden. Die Ausbeute an reiner, mehrmals aus H₂O umkristallisierter 3.5-Dibrompyrazol-carbonsäure-(4) beträgt 21.60 g (80% d. Th.), Schmp. 284^o (Zers.). Ausserdem wurden noch 13.05 g Butylbromid (95%, auf eingesetztes Brom berechnet) erhalten.

Die Substanz kristallisiert in farblosen, verfilzten Nadeln. Für die Analyse wird sie bei 65^o und 20 Torr über P₂O₅ getrocknet.

3.411 mg Substanz ergaben 0.324 ccm N₂ bei 26^o und 722 Torr
C₄H₂Br₂N₂O₂ (269.9) Ber. N 10.38 Gef. N 10.30.

Die Säure wird in der Ampulle decarboxyliert und der feste Rückstand wird vorsichtig aus Petroläther umkristallisiert. Es sind farblose Nadeln die bei 151^o schmelzen und kein Pikrat geben.

Die Substanz wird über P₂O₅ bei 50^o und 4 Torr getrocknet.

4.128 mg Substanz ergaben 0.470 ccm N₂ bei 25^o und 710 Torr
C₃H₂Br₂N₂ (225.9) Ber. N 12.04 Gef. N 12.18

Es handelt sich um 3.5-Dibrompyrazol, da der Mischschmelzpunkt mit 3.4-Dibrompyrazol eine Depression von 20^o ergibt.

XI. Umsetzungen von 1.5-Dimethyl-4-brompyrazol : 1.5-Dimethylpyrazolyl-lithium-(4)

a) Carboxylierung: 1.5-Dimethylpyrazol-carbonsäure-(4).

1. Mit n-Butyllithium (1:1).

In einem Reaktionskolben werden 9.85 g (56 mMol) Dimethylbrompyrazol in 100 ccm Äther bei -30° mit der äquivalenten Menge Butyllithium behandelt. Es entsteht eine dunkelrote Lösung. Nach 30 Min. ist das Zutropfen beendet und die Reaktionsmischung wird noch 2 Stunden bei -30° weitergeführt. Anschliessend kühlt man den Kolben in einem Tri/ CO_2 -Bad auf -70° . Durch Hinzufügen von festem CO_2 wird das braune, ausgefallene Produkt carboxyliert. Am nächsten Tag wird sauer hydrolysiert und in Basen- und Säureanteil getrennt.

Wir erhielten 0.50 g 1.5-Dimethylpyrazol (9% d. Th.) und 6.00 g 1.5-Dimethylpyrazol-carbonsäure-(4) = 84% an umgesetzter Substanz, Schmp. $183-184.5^{\circ}$. Die farblosen Nadeln können aus H_2O umkristallisiert werden.

Die Analysensubstanz wurde bei 65° und 20 Torr über P_2O_5 getrocknet.

6.158 mg Substanz ergaben 1.143 ccm N_2 bei 25° und 720 Torr
 $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (140.1) Ber. N 19.99 Gef. N 20.14.

Bei der Decarboxylierung im geschlossenen Röhrchen erhält man 1.5-Dimethylpyrazol zurück, dessen Pikrat bei $173-174.5^{\circ}$ schmilzt.

2. Mit n-Butyllithium (1:2).

Bei Umsetzung von 13.15 g (75 mMol) Dimethylbrompyrazol in 100 ccm Äther und 150 mMol Butyllithium erhält man schon nach den ersten Tropfen einen gelblichen Niederschlag. Nach 75 Min. ist die Zugabe von n-Butyllithium beendet. Den sehr voluminösen Niederschlag rührt man noch 2 Stunden bei -30° und kühlt den Reaktionskolben für die Carboxylierung auf -70° ab. Nach Hinzufügen von Trockeneis wird die Temperatur des Bades auf 0° gesteigert. Man hydrolysiert in der gewohnten Weise und trennt dann die Reaktionsprodukte auf.

Wir isolierten 1.30 g 1.5-Dimethylpyrazol (18% d. Th.) und 7.60 g 1.5-Dimethylpyrazol-carbonsäure-(4) = 88% an umgesetzter Substanz, Schmp. $184-185^{\circ}$ ⁴⁹⁾.

Die Substanz wird bei 65° und 20 Torr über P_2O_5 getrocknet.

3.215 mg Substanz ergaben 0.598 ccm N_2 bei 27° und 719 Torr
 $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (140.1) Ber. N 19.99 Gef. N 20.02.

Oxydation der 1. 5-Dimethylpyrazol-carbonsäure-(4).

Eine Lösung von 350 mg (2.5 mMol) 1. 5-Dimethylpyrazol-carbonsäure-(4) wird in 50 ccm H_2O mit 2.3 ccm 2n NaOH und 1.6 g (10.1 mMol) KMnO_4 versetzt. Das Reaktionskölbchen wird 75 Min. zum Sieden erhitzt und dann über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Man säuert mit konz. HCl auf pH 5-6 an und reduziert mit SO_2 , wie bereits beschrieben. Nach 2stündigem Stehen im Eisschrank wird die organische Säure abfiltriert und mit wenig Eiswasser nachgewaschen. Aus H_2O umkristallisiert, schmilzt die Substanz bei $233-235^\circ$. Es sind schöne, farblose Nadeln. Das zum Vergleich mit den anderen Pyrazoldicarbonsäuren aufgenommene UV-Absorptionsspektrum ist im Anhang zu finden. Der Mischschmelzpunkt mit 1-Methylpyrazol-dicarbonsäure-(3.5) ergab eine Depression von 20° , so dass wir in diesem Fall die 1-Methylpyrazol-dicarbonsäure-(4.5) isoliert haben.

Die Analysensubstanz wird über P_2O_5 bei 100° und 20 Torr getrocknet.

3.804 mg Substanz ergaben 0.472 ccm N_2 bei 27° und 717 Torr
 $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (206.2) Ber. N 13.59 Gef. N 13.63.

XII. Umsetzungen von 1. 3. 5-Trimethyl-4-brompyrazol : 1. 3. 5-Trimethylpyrazolyl-lithium-(4)

a) Carboxylierung: 1. 3. 5-Trimethylpyrazolcarbonsäure-(4)

1. Mit Phenyllithium (1:2).

Vorgelegt wird in den Reaktionskolben eine Lösung von 18.9 g = 100 mMol Trimethyl-4-brompyrazol in 150 ccm Äther. Innerhalb von 2 Stunden wird die berechnete Menge Phenyllithium zutropft. Die Trübung der Lösung trat erst bei der Zugabe des 2. Äquivalents auf. Die Reaktionslösung erwärmt sich während des Zutropfens auf 40° . Bei 20° wird noch 1 Stunde weitergerührt. Anschliessend wird in einem Kältebad auf -70° gekühlt und mit gepulvertem Trockeneis carboxyliert. Bei einer Badtemperatur von 0° wird mit 200 ccm H_2O und 17 ccm konz. HCl hydrolysiert. Die Schichten verfärben sich dunkelrot bis braun. Es wird eine Basen- und Säurefraktion erhalten. Die wässrigen Mutterlaugen werden bei pH 7-8 20 Stunden mit Äther perforiert.

Dieser Ansatz ergab 9.30 g Ausgangsmaterial (49% d. Th.), 4.95 g Brombenzol (32% d. Th.) und 5.70 g 1. 3. 5-Trimethylpyrazolcarbonsäure-(4) ⁵⁵) entsprechend 73% an umgesetzter Substanz. Die Verbindung kristallisiert in farblosen, langen Nadeln und schmilzt bei $208-212^\circ$ (noch etwas mit Benzoesäure verunreinigt). Sie sublimiert ab 130° und decarboxyliert beim Schmelzpunkt.

Wird 1. 3. 5-Trimethylpyrazolcarbonsäure-(4) in einem geschlossenen Röhrchen 30 Min. auf 220° erhitzt und erkalten gelassen, so kann in dem in absolutem Alkohol aufgenommenen Rückstand mit Pikrinsäure ein Pikrat gefällt werden, Schmp. 144-145° (1. 3. 5-Trimethylpyrazol-Pikrat)⁵⁵⁾.

2. Mit n-Butyllithium (1:2).

Setzt man 22.8 g (120 mMol) 1. 3. 5-Trimethyl-4-brompyrazol innerhalb von 45 Min. bei -30° mit 240 mMol Butyllithiumlösung unter stetem Rühren um, so tritt schon bei den ersten Tropfen eine exotherme Reaktion auf. Der gebildete gelbe Niederschlag wird 2 Stunden bei -40° weitergerührt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgefäßes auf -70° wird mit festem CO₂ versetzt. Nach der Hydrolyse wird mit 2n HCl auf p_H 6 angesäuert.

Die Ausbeuten betragen 1.90 g 1. 3. 5-Trimethylpyrazol (15% d. Th.) und 14.95 g 1. 3. 5-Trimethylpyrazol-carbonsäure-(4), das sind 94% an umgesetzter Substanz. Ausserdem konnten 4.10 g Butylbromid (25% d. Th.) isoliert werden. 1. 3. 5-Trimethylpyrazol-carbonsäure-(4) kristallisiert in schönen farblosen, langen Nadeln, die bei 217-217.5° schmelzen und aus H₂O umkristallisiert werden.

Die Substanz wird über P₂O₅ bei 65° und 20 Torr getrocknet.

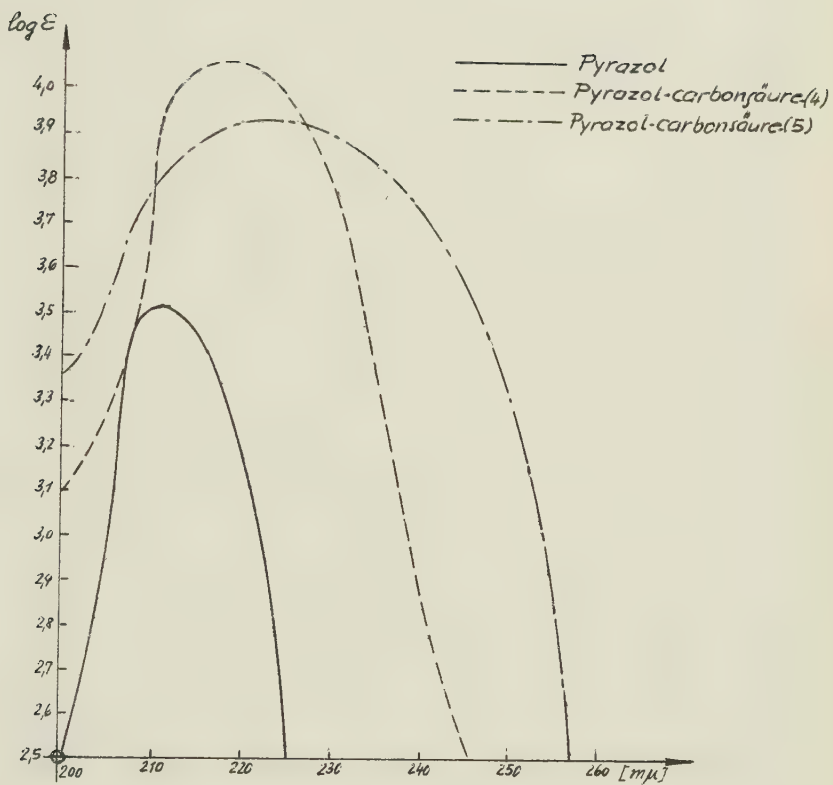
2.789 mg Substanz ergaben 0.457 ccm N₂ bei 25° und 721 Torr
C₇H₁₀N₂O₂ (154.2) Ber. N 18.17 Gef. N 17.81.

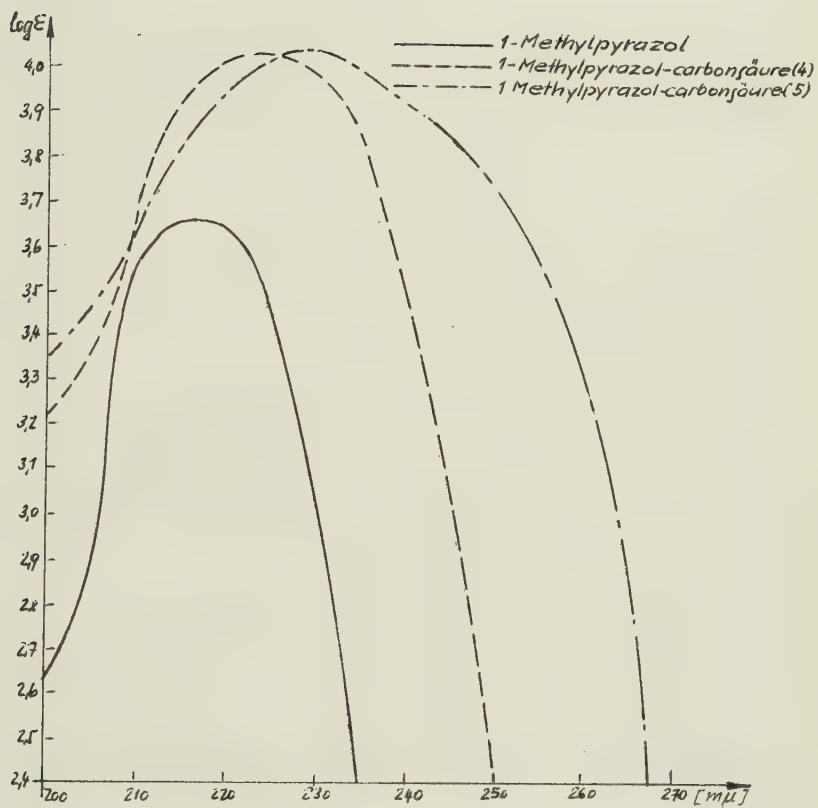
Anhang

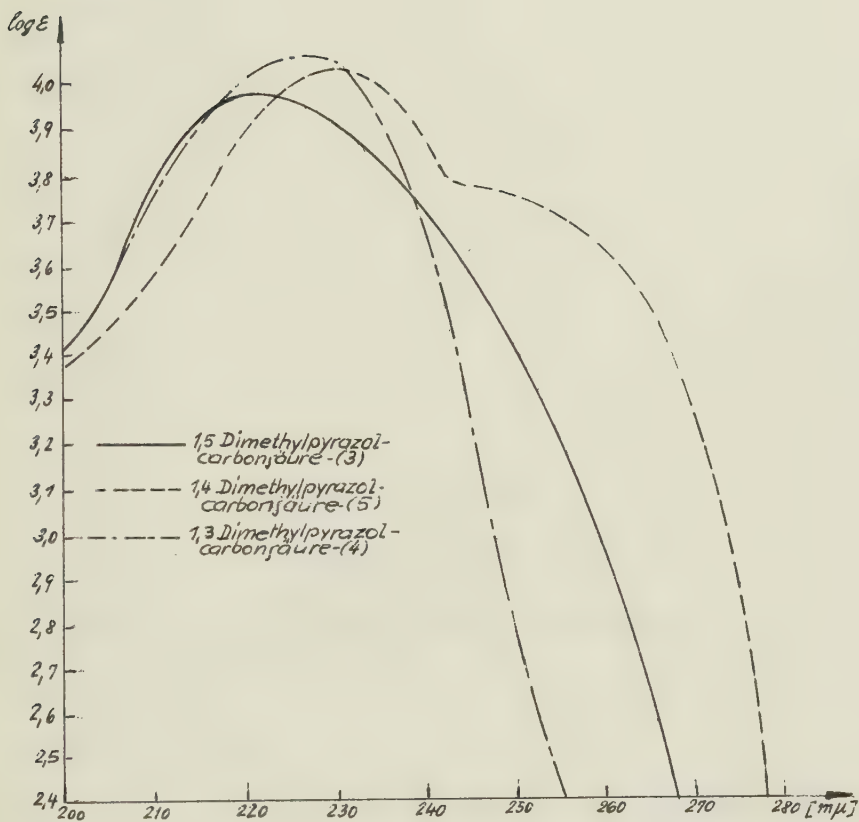
Zur Identifizierung der verschiedenen Pyrazol-carbonsäuren haben wir auch ihre UV-Spektren ⁺⁾ herangezogen. Diese sind auf den folgenden 5 Abbildungen zusammengestellt.

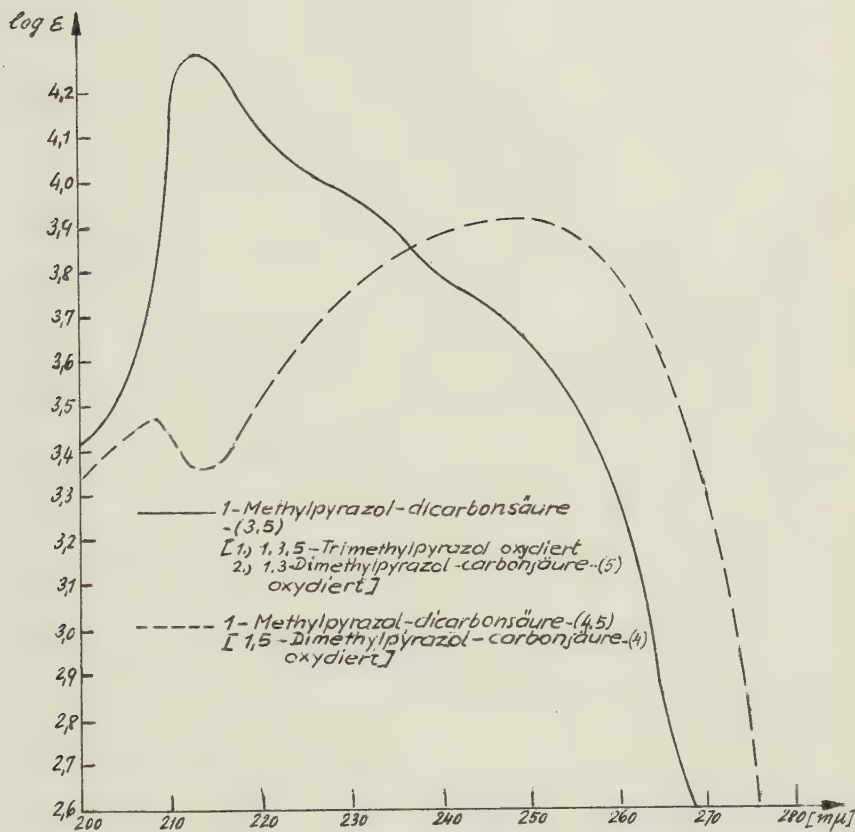
1. Pyrazol
Pyrazol-carbonsäure-(4)
Pyrazol-carbonsäure-(5)
2. 1-Methylpyrazol
1-Methylpyrazol-carbonsäure-(4)
1-Methylpyrazol-carbonsäure-(5)
3. 1.5-Dimethylpyrazol-carbonsäure-(3)
1.3-Dimethylpyrazol-carbonsäure-(5)
1.5-Dimethylpyrazol-carbonsäure-(4)
4. 1-Methylpyrazol-dicarbonsäure-(3.5)
1-Methylpyrazol-dicarbonsäure-(4.5)
5. 3.5-Dibrompyrazol-carbonsäure-(4)
3-Brompyrazol-carbonsäure-(4)
4-Brompyrazol-carbonsäure-(3)
1-Methyl-4-brompyrazol-carbonsäure-(5)

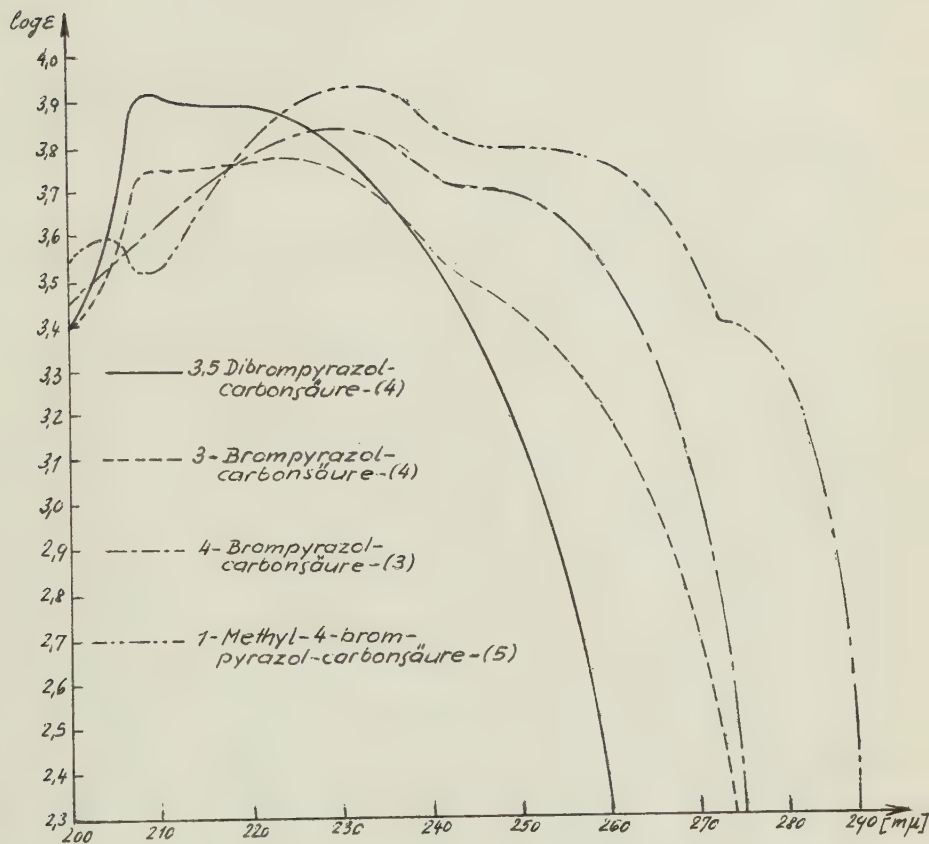
⁺⁾ Für die Anfertigung der UV-Spektren möchte ich an dieser Stelle Herrn Chemotechniker Huber (Physikalisches Labor unseres Instituts) bestens danken.











Literaturverzeichnis

- 1) L. Knorr u. J. Mac Donald, Liebigs Ann. Chem., 279, 217 (1894)
- 2) G. T. Morgan u. J. Ackermann, J. chem. Soc. (London), 123, 1308 (1923)
- 3) I. L. Finar u. G. H. Lørd, J. chem. Soc. (London), 1957, 3314
- 4) I. Dvoretzki u. G. H. Richter, J. Org. Chemistry, 15, 1285 (1950)
- 5) I. L. Finar u. K. E. Godfrey, J. chem. Soc. (London) 1954, 2293
- 6) H. Fischer u. H. Orth, Die Chemie des Pyrrols S. 120 ff. (1934) Akademische
Verlagsgesellschaft Leipzig
- 7) H. Gilman u. J. W. Morton, Org. Reactions VIII/285-286
- 8) Organolithium Compounds in Organic Synthesis, Lithium Corp. of America,
Inc. Minneapolis 2, Minnesota
- 9) - Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie S. 469 (1944)
- 10) E. A. Braude, Progress in Organic Chemistry III/172
- 11) R. G. Jones, Chem. Reviews 54, 835 (1956)
- 12) R. G. Jones u. H. Gilman, Org. Reactions VI/340
- 13) H. Gilman u. J. W. Morton, Org. Reactions VIII/259
- 14) G. Wittig, U. Pockels u. H. Dröge, Ber. dtsch. chem. Ges., 71, 1903 (1938)
- 15) K. Ziegler u. H. Zeiser, Liebigs Ann. Chem., 485, 174 (1931)
- 16) H. Gilman u. D. A. Shirley, J. Amer. chem. Soc., 71, 1870 (1949)
- 17) D. A. Shirley u. P. W. Alley, J. Amer. chem. Soc., 79, 4922 (1957)
- 18) D. A. Shirley u. P. A. Roussel, J. Amer. chem. Soc., 75, 375 (1953)
- 19) F. Wimmer, Dipl. Arbeit München 1957, S. 14
- 20) M. Erne u. H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta, 31, 652 (1948)
- 21) H. Gilman u. J. A. Beel, J. Amer. chem. Soc., 71, 2328, (1949)
- 22) J. A. Beel, Doctoral Diss. Iowa State College 1949
- 23) H. R. Snyder, F. Verbanac u. D. B. Bright, J. Amer. chem. Soc. 74, 3246 (1952)
- 24) H. Gilman u. R. G. Jones, J. Amer. chem. Soc., 63, 1441 (1941)
- 25) H. Gilman, W. Langham u. A. L. Jacoby, J. Amer. chem. Soc. 61, 106 (1939)
- 26) H. Gilman, W. Langham u. H. B. Willis, J. Amer. chem. Soc. 62, 346 (1940)
- 27) H. Gilman u. J. Swiss, J. Amer. chem. Soc., 62, 1847 (1949)
- 28) H. Gilman u. S. M. Spatz, J. Amer. chem. Soc., 62, 446 (1940)
- 29) H. Gilman u. S. M. Spatz, J. Org. Chemistry 16, 1485 (1952)
- 30) A. Murray III. u. W. H. Langham, J. Amer. chem. Soc., 74, 6289 (1952)
- 31) H. Gilman u. S. M. Spatz, J. Amer. chem. Soc., 63, 1553 (1941)
- 32) K. Ziegler, Liebigs Ann. Chem. 567, 43 (1950)
- 33) G. Wittig u. H. Petri, Ber. dtsch. chem. Ges., 68, 924 (1935)
- 34) H. Gilman u. G. C. Gainer, J. Amer. chem. Soc., 69, 877 (1947)
- 35) R. L. Letsinger u. R. Lasco, J. Org. Chemistry 21, 812 (1956)
- 36) C. F. Allen u. G. F. Frame, J. Amer. chem. Soc., 62, 1301 (1940)
- 37) D. A. Shirley u. M. D. Cameron, J. Amer. chem. Soc., 74, 664 (1952)

- 38) H. E. French u. K. Sears, J. Amer. chem. Soc., 73, 469 (1951)
- 39) H. Gilman, L. C. Cheney u. H. B. Willis, J. Amer. chem. Soc., 61, 951 (1939)
- 40) B. M. Mikhailov u. A. N. Blokhina, C. A. 44, 2963 (1950)
- 41) H. Gilman, J. Swiss u. L. C. Cheney, J. Amer. chem. Soc., 62, 1963 (1940)
- 42) H. v. Peckmann u. E. Burkard, Ber. dtsh. chem. Ges., 33, 3595 (1900)
- 43) L. Knorr, Ber. dtsh. chem. Ges., 28, 714 (1895)
- 44) C. A. Rojahn, Ber. dtsh. chem. Ges., 59, 607 (1926)
- 45) F. Wunsch, Dipl. Arbeit München 1958, S. 14
- 46) I. L. Finar u. R. J. Hurlock, J. chem. Soc. (London) 1957, 3026
- 47) C. Ainsworth u. R. G. Jones, J. Amer. chem. Soc., 76, 3172 (1954)
- 48) R. G. Jones, J. Amer. chem. Soc., 71, 383 (1949)
- 49) K. v. Auwers u. H. Hollmann, Ber. dtsh. chem. Ges., 59, 601 (1926)
- 50) J. E. Miller, Dissertation München 1957, S. 3
- 51) C. Musante, Gazz. chim. ital., 78, 178 (1948)
- 52) R. Huisgen, J. Sauer u. A. Hauser, Angew. Chem. 69, 267 (1957)
- 53) J. B. Conant u. G. W. Wheland, J. Amer. chem. Soc., 54, 1212 (1932)
- 54) S. V. Sunthankar u. H. Gilman, J. Org. Chemistry 16, 8 (1951)
- 55) C. A. Rojahn u. H. E. Kühling, Archiv d. Pharm., 264, 337 (1926)
- 56) F. Büchele, Dissertation München 1954, S. 46
- 57) H. Wagner, Dissertation München 1954, S. 64-65
- 58) E. Schöffner, Dipl. Arbeit München 1958, S. 17
- 59) P. Jochum, Dissertation München 1952, S. 56
- 60) G. Welzel, Dissertation München 1955, S. 41
- 61) R. G. Jones, J. Amer. chem. Soc., 71, 3994 (1949)
- 62) E. Hultquist, US-Patent (11. Jan. 1949) 2, 459, 076
- 63) L. Claisen u. N. Stylos, Ber. dtsh. chem. Ges., 20, 2188 (1887)
- 64) L. Knorr, Liebigs Ann. Chem., 279, 232 (1894)
- 65) H. v. Pechmann u. E. Burkard, Ber. dtsh. chem. Ges., 33, 3590 (1900)
- 66) P. Pino u. R. Ercoli, Gazz. chim. ital., 81, 757 (1951)
- 67) H. Lux, Anorganische Experimentierkunst (1954) S. 61
- 68) W. Behaghel u. E. Buchner, Ber. dtsh. chem. Ges., 35, 34 (1902)

Lebenslauf

Am 30. März 1926 wurde ich als Tochter des Prokuristen und Chemikers Friedrich Schön und seiner Ehefrau Maria, geb. Karafiat, in Prag geboren.

Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule in Nestomitz a. d. Elbe trat ich im September 1937 in das Realgymnasium in Aussig ein. Nach der Versetzung meines Vaters nach Reichenberg (Sudetenland) besuchte ich dort das Reformrealgymnasium, das dann in Oberschule für Mädchen umbenannt wurde. Im August 1939 starb ganz unerwartet mein Vater.

Aus der achten Klasse Oberschule, im November 1944, wurde ich zum Arbeitsdienst eingezogen. Im März 1945 erhielt ich das Reifezeugnis.

Anfang Oktober 1945 wurde ich von den Tschechen verhaftet, im Gefängnis und später im Interniertenlager festgehalten und am 14. Juli 1948 nach Bayern ausgesiedelt.

Im Sommersemester 1949 begann ich das Chemiestudium an der Universität München und legte am 25. 2. 1955 die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung ab. Die Diplomarbeit „Versuche zur Darstellung von Peptiden mit quartären Ammoniumgruppen“ wurde unter Leitung von Herrn Prof. Dr. R. Hüttel durchgeführt.

Vorliegende Arbeit wurde im November 1956 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. R. Hüttel begonnen und im September 1958 abgeschlossen.

